

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 654 051**

51 Int. Cl.:

A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 471/08 (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.11.2014 PCT/IB2014/066202**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **11.06.2015 WO15083028**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.11.2014 E 14816404 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.11.2017 EP 3077395**

54 Título: **Pirrolo[2,3-d]pirimidinilo, pirrolo[2,3-b]pirazinilo y pirrolo[2,3-d]piridinil acrilamidas**

30 Prioridad:

05.12.2013 US 201361912074 P

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

12.02.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BROWN, MATTHEW FRANK;
CASIMIRO-GARCIA, AGUSTIN;
CHE, YE;
COE, JOTHAM WADSWORTH;
FLANAGAN, MARK EDWARD;
GILBERT, ADAM MATTHEW;
HAYWARD, MATTHEW MERRILL;
LANGILLE, JONATHAN DAVID;
MONTGOMERY, JUSTIN IAN;
TELLIEZ, JEAN-BAPTISTE;
THORARENSEN, ATLI;
UNWALLA, RAYOMAND JAL y
TRUJILLO, JOHN I**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 654 051 T3

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

DESCRIPCIÓN

Pirrolo[2,3-d]pirimidinilo, pirrolo[2,3-b]pirazinilo y pirrolo[2,3-d]piridinil acrilamidas

Campo de la invención

5 La presente invención proporciona acrilamidas heterocíclicas farmacéuticamente activas, entre otras, pirrolo[2,3-d]pirimidinil acrilamida, pirrolo[2,3-b]pirazinil acrilamida y pirrolo[2,3-d]piridinil acrilamida y análogos de las mismas. Dichos compuestos son útiles para inhibir a las janus cinasas (JAK). La invención también se refiere a composiciones que comprenden procedimientos para producir dichos compuestos y a procedimientos para tratar y prevenir afecciones mediadas por JAK.

Antecedentes de la invención

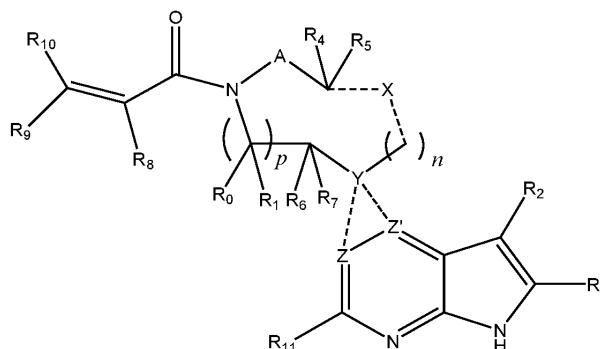
10 Las proteínas cinasas son familias de enzimas que catalizan la fosforilación de estos específicos en las proteínas, clasificadas ampliamente entre las tirosina y las serina/treonina cinasas. Una actividad de cinasa inadecuada, que surja a causa de una mutación, sobreexpresión o regulación inadecuada, disregulación o desregulación, así como de la sobre o subexpresión de factores de crecimiento o citocinas, se ha vinculado con muchas enfermedades, incluyendo, pero sin limitación, cáncer, enfermedades cardiovasculares, alergias, asma y otras enfermedades respiratorias, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades óseas, trastornos metabólicos y trastornos neurológicos y neurodegenerativos, tales como la enfermedad de Alzheimer. Una actividad de cinasa inadecuada desencadena una serie de respuestas biológicas celulares relacionadas con el crecimiento celular, la diferenciación celular, la supervivencia, la apoptosis, mitogénesis, el control del ciclo celular y la movilidad celular implicada den las enfermedades anteriormente mencionadas y otras relacionadas.

20 De este modo, las proteínas cinasas han surgido como una clase importante de enzimas como dianas para intervención terapéutica. En particular, la familia de proteína tirosina cinasas JAK (JAK1, JAK2, JAK3 y Tyk2) desempeñan un papel crucial en la señalización de las citocinas (Kisseleva y col., Gene, 2002, 285, 1; Yamaoka, y col. Genome Biology, 2004, 5, 253)). Tras unirse a sus receptores, las citocinas activan a JAK, que posteriormente fosforila el receptor de citocinas, creando de este modo sitios de acoplamiento para moléculas de señalización, de manera destacable, miembros de la familia de transductores de señales y activadores de la transcripción (STAT) que en última instancia, dan lugar a la expresión génica. Se sabe que numerosas citocinas activan a la familia de JAK. Estas citocinas incluyen, la familia de IFN (IFN-alfa, IFN-beta, IFN-omega, Limitina, IFN-gamma, IL-10, IL-19, IL-20, IL-22), la familia de gp130 (IL-6, IL-11, OSM, LIF, CNTF, NNT-1/BSF-3, G-CSF, CT-1, Leptina, IL-12, IL-23, IL-27 y IL-35), la familia de la cadena gamma común (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21.), y IL-13, TLSP, familia de IL-3 (IL-3, IL-5, GM-CSF), familia monocatenaria (EPO, GH, PRL, TPO), tirosina cinasas receptoras (EGF, PDGF, CSF-1, HGF) y receptores acoplados a proteína G (AT1).

35 Sigue habiendo la necesidad de nuevos compuestos que inhiban de manera eficaz y selectiva a las enzimas JAK, y en particular, a JAK3. JAK3 es un miembro de la familia de proteínas cinasa Janus, que está formada por JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2, y se expresa a distintos niveles en todos los tejidos. Muchos receptores de citocinas señalizan a través de pares de JAK cinasas en las siguientes combinaciones: JAK1/JAK2, JAK1/JAK3, JAK1/TYK2, JAK2/TYK2 o JAK2/JAK2. Los estudios en animales han demostrado que JAK3 está implicada en el desarrollo, la función y la homeostasia del sistema inmunitario. La modulación de la actividad inmunitaria mediante la inhibición de la actividad de JAK3 cinasa puede resultar útil para el tratamiento de diversos trastornos inmunitarios (Murray, P.J. J. Immunol., 178, 2623-2629 (2007); Kisseleva, T., y col., Gene, 285, 1-24 (2002); O'Shea, J. J., y col., Cell, 109, (supl.) S121-S131 (2002)) a la vez que se evita la señalización de eritropoyetina (EPO) y trombopoyetina (TPO) dependiente de JAK2 (Neubauer, H., y col., Cell, 93(3), 397-409 (1998); Parganas, E., y col., Cell, 93(3), 385-95 (1998)).

Sumario de la invención

La presente invención proporciona un compuesto que tiene la estructura:



45

o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o un enantiómero o diastereómero del mismo, y en el que

- 5 R_2 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, alquilo de cadena lineal o ramificada C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo C_6-C_{10} , heteroarilo monocíclico o bicíclico, que comprende anillos de 5 y/o 6 miembros, (arilo) alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada, (heteroarilo) alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada, (heterocíclico) alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada, (alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada)arilo, (alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada)heteroarilo, (alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificado)heterocíclico, perfluoroalquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada, alcoxi C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada, perfluoroalcoxi C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, aminocarbonilo, (alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada)aminocarbonilamino, (alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada)aminocarbonilo, $-SOR_{12}$, $-SO_2R_{12}$, $-NR_{13}SO_2R_{12}$, $-SO_2NR_{13}R_{14}$ y $-NR_{13}SO_2NR_{14}R_{15}$; en el que dicho alquilo, arilo y heteroarilo está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, metoxi, amino, ciano, alquilamino, dialquilamino, CF_3 , aminocarbonilo, (alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada)aminocarbonilo y cicloalquilo C_3-C_6 ;
- 10 R_3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, alquilo de cadena lineal o ramificada C_1-C_6 , perfluoroalquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada, halógeno y ciano; A es $-(CR_aR_b)_q-(CR_cR_d)_r-$, en el que R_a , R_b , R_c y R_d se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada C_1-C_6 , perfluoroalquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada, arilo C_6-C_{10} , heteroarilo monocíclico o bicíclico, que comprende anillos de 5 y/o 6 miembros, alquilarilo, (arilo) alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada, (heteroarilo) alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada, amino, carboxi, aminocarbonilo, (heterocíclico) alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada, (alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada)arilo, (alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada)heteroarilo y (alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada)heterocíclico, en el que dicho alquilo está adicionalmente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste
- 20 en halo, hidroxilo, metoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, CF_3 y cicloalquilo C_3-C_6 ;
- 25 R_0 , R_1 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 y R_{10} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada C_1-C_6 , perfluoroalquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada, arilo C_6-C_{10} , heteroarilo monocíclico o bicíclico, que comprende anillos de 5 y/o 6 miembros, (arilo) alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada, (heteroarilo) alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada, heteroarilo, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada, amino, carboxi, aminocarbonilo, (heterocíclico) alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada, (alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada)arilo, (alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada)heteroarilo y (alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada)heterocíclico, en el que dicho alquilo está adicionalmente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste
- 30 en halo, hidroxilo, metoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, CF_3 y cicloalquilo C_3-C_6 ; en el que, como alternativa, R_0 o R_1 y/o R_6 o R_7 , respectivamente junto con R_4 , R_5 , R_a , R_b , R_c o R_d , pueden formar independientemente un enlace o una cadena de alquilo C_1-C_6 lineal; y/o, como alternativa, R^4 o R^5 , respectivamente junto con R_a , R_b , R_c o R_d , pueden formar independientemente un enlace o una cadena de alquilo C_1-C_6 lineal; y/o, como alternativa, R_8 y R_9 pueden formar juntos un anillo de 3-6 miembros que contiene opcionalmente uno o dos átomos de O o N; R_{11} es hidrógeno o deuterio;
- 35 R_{12} , R_{13} , R_{14} y R_{15} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada C_1-C_6 , perfluoroalquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada, arilo C_6-C_{10} , alquilarilo y alquilo de cadena lineal o ramificada (arilo) C_1-C_6 ;
- 40 Y es O o N, en el que cuando Y es O, n es 0; uno y solo uno de los enlaces discontinuos a Z y Z' constituye un enlace sencillo, estando el otro ausente, y también Z es C cuando el enlace discontinuo a Z es un enlace sencillo y Z' es N o CR_{16} ; o, Z es CR_{16} o N cuando el enlace discontinuo a Z' es un enlace sencillo y Z' es C; en el que R_{16} es alquilo C_1-C_4 , arilo C_6-C_{10} , heteroarilo monocíclico o bicíclico, que comprende anillos de 5 y/o 6 miembros, (arilo) alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada, (heteroarilo) alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada, (heterocíclico) alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada, (alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada)arilo, (alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada)heteroarilo o (alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada)heterocíclico, en el que dicho alquilo está adicionalmente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste
- 45 en halo, hidroxilo, metoxi, amino, CF_3 y cicloalquilo C_3-C_6 ;
- 50 X y los enlaces discontinuos de los mismos pueden estar presentes o ausentes, mediante el cual, (a) si X está presente, Y es N y X es O o $-(CR_eR_f)_s-$, en el que R_e y R_f son independientemente hidrógeno, deuterio, halo, hidroxilo, alcoxi C_1-C_4 , amino, CF_3 , alquilo de cadena lineal o ramificada C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo C_6-C_{10} , heteroarilo monocíclico o bicíclico, que comprende anillos de 5 y/o 6 miembros, (arilo) alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada, (alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada)heteroarilo, (heteroarilo) alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada o (heterocíclico) alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada y dichos enlaces discontinuos están presentes y son enlaces sencillos, mediante el cual, cuando n es 0 y X es O, dicho O está enlazado a H y dichos enlace discontinuo entre X y $-(CH_2)_n-$ está ausente, y cuando X es $-(CR_eR_f)_s-$ y X está enlazado directamente a Y; y (b) si X está ausente, dichos enlaces discontinuos están ausentes y n es 0, por lo cual, cuando Y es N, (i) dicho átomo de N está sustituido con H, (ii) Z es C, Z' es C o N, el enlace discontinuo a Z es un enlace sencillo, estando ausente el enlace discontinuo a Z' o (iii) Z es C o N, Z' es C, el enlace discontinuo a Z' es un enlace sencillo, estando ausente el enlace discontinuo a Z, en el que dicho Y que es un átomo de N puede, junto con R_2 y los átomos que intervienen entre los mismos, forman un anillo de 6 miembros
- 65

opcionalmente sustituido con alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆; y, *n*, *p*, *q*, *r* y *s* son independientemente 0, 1 o 2.

En otros aspectos, La presente invención también proporciona:

5 composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la invención;

10 procedimientos para tratar o prevenir un trastorno o afección seleccionado entre artritis reumatoide, miositis, vasculitis, pénfigo, penfigoide bulloso, enfermedad intestinal inflamatoria incluyendo la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, enfermedad celíaca, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, o mastocitosis, enfermedad de Alzheimer, lupus, nefritis, lupus eritematoso sistémico, psoriasis, dermatitis con eccema, prurito u otras afecciones pruríticas, vitiligo, alopecia, trastornos tiroideos autoinmunitarios, esclerosis múltiple, trastorno depresivo mayor, alergia, asma, enfermedad de Sjögren, síndrome de Reiter, polimiositis-dermatomiositis, esclerosis sistémica, poliarteritis nodosa, síndrome del ojo seco, tiroiditis de Hashimoto, anemia hemolítica autoinmune, gastritis atrófica autoinmunitaria o anemia perniciosa, encefalomielite autoinmunitaria, orquitis autoinmunitaria, enfermedad de Goodpasture, trombocitopenia autoinmunitaria, oftalmia simpática, miastenia grave, enfermedad de Graves, cirrosis biliar primaria, hepatitis agresiva crónica, glomerulopatía membranosa, rechazo de trasplante de órgano, enfermedad injerto contra huésped, rechazo de trasplante de órganos y células, tal como médula ósea, cartílago, córnea, corazón, disco intervertebral, islote, riñón, extremidades, hígado, pulmón, músculo, mioblasto, nervio, páncreas, piel, intestino delgado o tráquea o un xenotrasplante, incluyendo el síndrome de Cogan, espondilitis anquilosante, granulomatosis de Wegener, alopecia autoinmunitaria, aparición de diabetes de tipo I o juvenil o tiroiditis, trastorno pulmonar obstructivo crónico, enfermedad respiratoria aguda, caquexia, cáncer, incluyendo cáncer del tracto alimentario/gastrointestinal, cáncer de colon, cáncer de hígado, cáncer de piel, incluyendo tumor mastocítico y carcinoma de células escamosas, cáncer de mama y mamario, cáncer de ovario, cáncer de próstata, leucemia, leucemia de linfocitos T adultos similares a linfocitos B activados, linfoma difuso de linfocitos B grandes, cáncer de riñón, cáncer de pulmón, cáncer de músculo, cáncer de huesos, 25 cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, melanoma, incluyendo melanoma oral y metastásico, choque séptico por sarcoma de Kaposi, disfunción cardiopulmonar, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T, mieloma múltiple, trastornos mieloproliferativos, retinopatía diabética proliferativa o trastornos asociados con la angiogénesis, incluyendo tumores sólidos, cáncer de páncreas, tumores cerebrales, gliomas que incluyen astrocitoma, oligodendroglioma y glioblastoma, trauma agudo del SNC incluyendo daño cerebral, encefalitis, accidente cerebrovascular, epilepsia, ataques, neuroinflamación crónica asociada con la neurodegeneración incluyendo la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, isquemia cerebral, demencia del lóbulo frontotemporal, y con trastornos neuropsiquiátricos incluyendo esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión resistente al tratamiento, trastorno de estrés postraumático, ansiedad y encefalopatías mediadas por autoanticuerpos, retinopatías, trastornos o afecciones incluyendo enfermedades autoinmunitarias del ojo, queratoconjuntivitis, conjuntivitis vernal, uveítis, 35 incluyendo uveítis asociada con la enfermedad de Behcet y la uveítis inducida por lentillas, queratitis, queratitis herpética, queratitis cónica, distrofia epitelial de la córnea, queratoleucoma, pénfigo ocular, úlcera de Mooren, escleritis, oftalmopatía de Grave, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, queratoconjuntivitis seca (ojo seco), flictenula, iridociclitis, sarcoidosis, oftalmopatía endocrina, oftalmitis simpática, conjuntivitis alérgica o neovascularización ocular, que comprenden la etapa de administración a un sujeto de una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo expuesto en el presente documento;

40 procedimientos para tratar afecciones o trastornos incluyendo dermatitis atópica, eccema, psoriasis, escleroderma, lupus, prurito, otras afecciones pruríticas, reacciones alérgicas, incluyendo dermatitis alérgica en mamíferos, enfermedades inflamatorias en caballos, incluyendo hipersensibilidad a las picaduras, eccema estival, dermatitis estival equina, arcadas, enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias, obstrucción recurrente de las vías respiratorias, hipersensibilidad de las vías respiratorias y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, mediante la administración a un mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y,

50 procedimientos para la preparación de compuestos de la presente invención. La presente invención se entenderá mejor a partir de la descripción adjunta que se proporciona únicamente a modo de ejemplo. La presente invención se refiere a una clase de pirrolo[2,3-d]pirimidinilo y pirrolo[2,3-d]piridinil acrilamidas y análogos de los mismos. En particular, la presente invención se refiere a compuestos que incluyen pirrolo[2,3-d]pirimidinilo y pirrolo[2,3-d]piridinil acrilamidas, que son útiles como inhibidores de JAK y particularmente JAK3. Aunque la presente invención no está limitada en este sentido, se obtendrá una perspectiva de diversos aspectos de la invención a través de la siguiente descripción y los ejemplos.

60 El término "alquilo", solo o en combinación, significa un grupo hidrocarburo saturado, acíclico de la fórmula C_nH_{2n+1} que puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos de tales grupos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo, iso-amilo y hexilo. Salvo que se especifique otra cosa, un grupo alquilo comprende de 1 a 6 átomos de carbono. El contenido de átomos de carbono de alquilo y otros restos que contienen hidrocarburos se indica mediante un prefijo que designa un número inferior y superior de átomos de carbono en el resto, es decir, el sufijo C_i-C_j indica un resto de átomos carbono del número entero de "i" hasta el número entero "j", inclusive. Por lo tanto, por ejemplo, alquilo C₁-C₆ se refiere un alquilo de uno a seis átomos de carbono, inclusive.

5 El término "hidroxi," como se usa en el presente documento, significa un radical OH. El término "heterocíclico" se refiere a un heterociclo saturado o parcialmente saturado (es decir no aromático) que puede unirse a través de un átomo de nitrógeno del anillo (cuando el heterociclo se une a un átomo de carbono) o un átomo de carbono del anillo (en todos los casos). De igual manera, cuando está sustituido, el sustituyente puede estar localizado en un átomo de nitrógeno del anillo (si el sustituyente está unido a través de un átomo de carbono) o un átomo de carbono del anillo (en todos los casos). Los ejemplos específicos incluyen oxiranilo, aziridinilo, oxetanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, piperazinilo, azepanilo, oxepanilo, oxazepanilo y diazepinilo.

10 El término "arilo" se refiere a un hidrocarburo monocíclico o bicíclico, aromático que puede unirse a través de un átomo de carbono. De igual manera, cuando está sustituido, el sustituyente puede estar localizado en un átomo de carbono del anillo. Los ejemplos específicos incluyen fenilo, toluilo, xililo, trimetilfenilo y naftilo. Los ejemplos de sustituyentes arilo incluyen alquilo, hidroxilo, halo, nitrilo, alcoxi, trifluorometilo, carboxamido, SO₂Me, bencilo y bencilo sustituido.

15 El término "heteroarilo" se refiere a un heterociclo aromático que puede unirse mediante un átomo de carbono del anillo (en todos los casos) o un átomo de nitrógeno del anillo con una valencia apropiada (cuando el heterociclo se une a un átomo de carbono). De igual manera, cuando está sustituido, el sustituyente puede estar localizado en un átomo de carbono del anillo (en todos los casos) o un átomo de nitrógeno del anillo con una valencia apropiada (si el sustituyente está unido a través de un átomo de carbono). Los ejemplos específicos incluyen tienilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo. El término "cicloalquilo" significa un grupo hidrocarburo monocíclico, saturado de la fórmula C_nH_{2n-1}. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Salvo que se especifique otra cosa, un grupo cicloalquilo comprende de 3 a 8 átomos de carbono.

Los términos "halo" y "halógeno" se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I).

El término "mamífero" se refiere un ser humano, ganado o animales de compañía.

25 La expresión "animal de compañía" o "animales de compañía" se refiere a animales mantenidos como mascotas o animales domésticos. Los ejemplos de animales de compañía incluyen perros, gatos y roedores, que incluyen hámsteres, cobayas, jerbos y similares, conejos, hurones y pájaros.

30 El término "ganado" se refiere a los animales criados o criados en un entorno agrícola para fabricar productos como alimentos o fibra, o para su trabajo. En algunas realizaciones, el ganado es apto para el consumo de los mamíferos, por ejemplo de los seres humanos. Ejemplos de animales de ganado incluyen vacas, cabras, caballos, cerdos, ovejas, incluyendo corderos y conejos, así como pájaros, tales como aves, patos y pavos.

35 El término "tratando" o "tratamiento" significa un alivio de los síntomas asociados con una enfermedad, trastorno o afección, o interrupción de una mayor progresión o empeoramiento de esos síntomas. Dependiendo de la enfermedad y condición del paciente, el término "tratamiento" como se usa en el presente documento pueden incluir uno o más tratamientos curativos, paliativos y profilácticos. El tratamiento también puede incluir administrar una formulación farmacéutica de la presente invención en combinación con otras terapias.

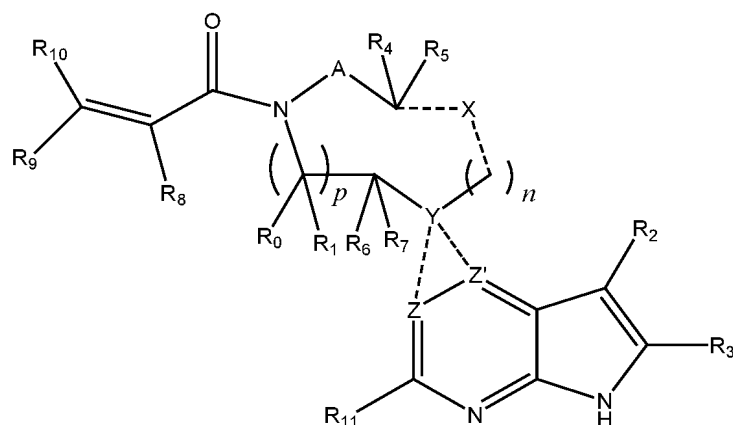
40 La expresión "terapéuticamente eficaz" indica la capacidad de un agente para prevenir o mejorar la gravedad de, el trastorno, mientras se evitan los efectos secundarios adversos típicamente asociados con terapias alternativas. La expresión "terapéuticamente eficaz" debe entenderse como equivalente a la frase "eficaz para el tratamiento, prevención o mejoría", y ambos pretenden calificar la cantidad de cada agente para su uso en la terapia combinada que logrará el objetivo de mejorar la gravedad del cáncer, enfermedad cardiovascular, o dolor e inflamación y la frecuencia de incidencia sobre el tratamiento de cada agente por sí mismo, mientras se evitan los efectos secundarios adversos típicamente asociados con terapias alternativas.

45 "Farmacéuticamente aceptable" significa adecuado para su uso en mamíferos, animales de compañía o animales de ganado.

Si se describe que los sustituyentes están "seleccionados independientemente" de un grupo, cada sustituyente se selecciona independientemente del otro. Por tanto, cada sustituyente puede ser idéntico o diferente del resto de sustituyente(s).

Descripción detallada de la invención

50 La presente invención se refiere a nuevos compuestos que son moduladores selectivos de JAK3 útiles para el tratamiento de enfermedades y estados asociados con la desregulación del JAK3. La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden dichos moduladores de JAK3 así como también procedimientos para tratar y prevenir tales enfermedades y afecciones. En consecuencia, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la estructura:



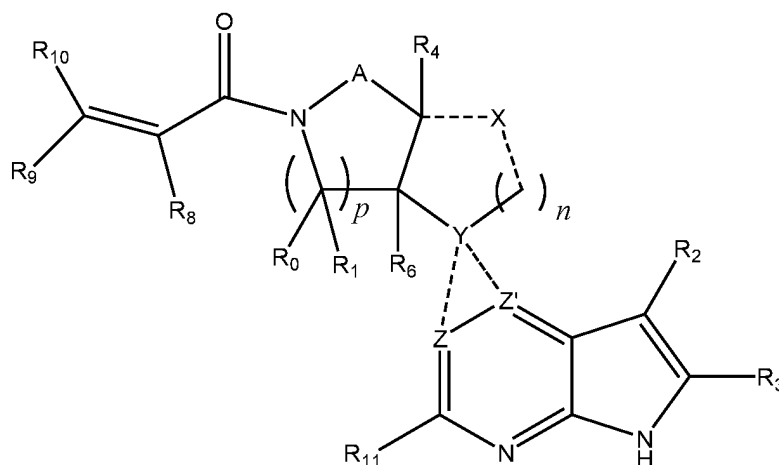
o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o un enantiómero o diastereómero del mismo, y en el que

- 5 R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo monocíclico o bicíclico, que comprende anillos de 5 y/o 6 miembros, (arilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (heteroarilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (heterocíclico) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)arilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heteroarilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificado)heterocíclico, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, alcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, perfluoroalcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, aminocarbonilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)aminocarbonilamino, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)aminocarbonilo, -SOR₁₂, -SO₂R₁₂, -NR₁₃SO₂R₁₂, -SO₂NR₁₃R₁₄ y -NR₁₃SO₂NR₁₄R₁₅; en el que dicho alquilo, arilo y heteroarilo está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, metoxi, amino, ciano, alquilamino, dialquilamino, CF₃, aminocarbonilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)aminocarbonilo y cicloalquilo C₃-C₆;
- 10 R₃ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, halógeno y ciano;
- 15 A es -(CR_aR_b)_q-(CR_cR_d)_r, en el que R_a, R_b, R_c y R_d se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo monocíclico o bicíclico, que comprende anillos de 5 y/o 6 miembros, alquilarilo, (arilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (heteroarilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, amino, carboxi, aminocarbonilo, (heterocíclico) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)arilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heteroarilo y (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heterocíclico, en el que dicho alquilo está adicionalmente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, metoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, CF₃ y cicloalquilo C₃-C₆;
- 20 R₀, R₁, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo monocíclico o bicíclico, que comprende anillos de 5 y/o 6 miembros, (arilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (heteroarilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, heteroarilo, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, amino, carboxi, aminocarbonilo, (heterocíclico) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)arilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heteroarilo y (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heterocíclico, en el que dicho alquilo está adicionalmente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, metoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, CF₃ y cicloalquilo C₃-C₆; en el que, como alternativa, R₀ o R₁ y/o R₆ o R₇, respectivamente junto con R₄, R₅, R_a, R_b, R_c o R_d, pueden formar independientemente un enlace o una cadena de alquilo C₁-C₆ lineal; y/o, como alternativa, R⁴ o R⁵, respectivamente junto con R_a, R_b, R_c o R_d, pueden formar independientemente un enlace o una cadena de alquilo C₁-C₆ lineal; y/o, como alternativa, R₈ y R₉ pueden formar juntos un anillo de 3-6 miembros que contiene opcionalmente uno o dos átomos de O o N; R₁₁ es hidrógeno o deuterio;
- 25 R₁₂, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, arilo C₆-C₁₀, alquilarilo y alquilo de cadena lineal o ramificada (arilo) C₁-C₆;
- 30 Y es O o N, en el que cuando Y es O, n es 0;
- 35 uno y solo uno de los enlaces discontinuos a Z y Z' constituye un enlace sencillo, estando el otro ausente, y también Z es C cuando el enlace discontinuo a Z es un enlace sencillo y Z' es N o CR₁₆; o, Z es CR₁₆ o N cuando el enlace discontinuo a Z' es un enlace sencillo y Z' es C; en el que R₁₆ es alquilo C₁-C₄, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo monocíclico o bicíclico, que comprende anillos de 5 y/o 6 miembros, (arilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (heteroarilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (heterocíclico) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)arilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o
- 40
- 45
- 50

ramificada)heteroarilo o (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heterocíclico, en el que dicho alquilo está adicionalmente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, metoxi, amino, CF₃ y cicloalquilo C₃-C₆;

X y los enlaces discontinuos de los mismos pueden estar presentes o ausentes, mediante el cual, (a) si X está presente, Y es N y X es O o -(CR_eR_f)_s-, en el que R_e y R_f son independientemente hidrógeno, deuterio, halo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, amino, CF₃, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo monocíclico o bicíclico, que comprende anillos de 5 y/o 6 miembros, (arilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heteroarilo, (heteroarilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada o (heterocíclico) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada y dichos enlaces discontinuos están presentes y son enlaces sencillos, mediante el cual, cuando *n* es 0 y X es O, dicho O está enlazado a H y dichos enlace discontinuo entre X y -(CH₂)_n- está ausente, y cuando X es -(CR_eR_f)_s- y X está enlazado directamente a Y; y (b) si X está ausente, dichos enlaces discontinuos están ausentes y *n* es 0, por lo cual, cuando Y es N, (i) dicho átomo de N está sustituido con H, (ii) Z es C, Z' es C o N, el enlace discontinuo a Z es un enlace sencillo, estando ausente el enlace discontinuo a Z' o (iii) Z es C o N, Z' es C, el enlace discontinuo a Z' es un enlace sencillo, estando ausente el enlace discontinuo a Z, en el que dicho Y que es un átomo de N puede, junto con R₂ y los átomos que intervienen entre los mismos, forman un anillo de 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆; y, *n*, *p*, *q*, *r* y *s* son independientemente 0, 1 o 2.

En una realización, la invención proporciona un compuesto que tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o un enantiómero o diastereómero del mismo, y en el que

R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo monocíclico o bicíclico, que comprende anillos de 5 y/o 6 miembros, (arilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (heteroarilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (heterocíclico) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)arilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heteroarilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heterocíclico, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, alcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, perfluoroalcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, aminocarbonilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)aminocarbonilamino, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)aminocarbonilo, -SOR₁₂, -SO₂R₁₂, -NR₁₃SO₂R₁₂, -SO₂NR₁₃R₁₄ y -NR₁₃SO₂NR₁₄R₁₅; en el que dicho alquilo, arilo y heteroarilo está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, metoxi, amino, ciano, alquilamino, dialquilamino, CF₃, aminocarbonilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)aminocarbonilo y cicloalquilo C₃-C₆;

R₃ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, halógeno y ciano;

A es -(CR_aR_b)_q-(CR_cR_d)_r-, en el que R_a, R_b, R_c y R_d se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo monocíclico o bicíclico, que comprende anillos de 5 y/o 6 miembros, alquilarilo, (arilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (heteroarilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, amino, carboxi, aminocarbonilo, (heterocíclico) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)arilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heteroarilo y (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heterocíclico, en el que dicho alquilo está adicionalmente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, metoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, CF₃ y cicloalquilo C₃-C₆;

R₀, R₁, R₄, R₆, R₈, R₉ y R₁₀ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo monocíclico o

bicíclico, que comprende anillos de 5 y/o 6 miembros, (arilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada , (heteroarilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada , heteroarilo, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, amino, carboxi, aminocarbonilo, (heterocíclico) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)arilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heteroarilo y (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heterocíclico, en el que dicho alquilo está adicionalmente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, metoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, CF₃ y cicloalquilo C₃-C₆; en el que, como alternativa, R₀ o R₁ y/o R₆, respectivamente junto con R₄, R_a, R_b, R_c o R_d, pueden formar independientemente un enlace o una cadena de alquilo C₁-C₆ lineal; y/o, como alternativa, R₄, respectivamente junto con R_a, R_b, R_c o R_d, pueden formar independientemente un enlace o una cadena de alquilo C₁-C₆ lineal; y/o, como alternativa, R₈ y R₉ pueden formar juntos un anillo de 3-6 miembros que contiene opcionalmente uno o dos átomos de O o N;

R₁₁ es hidrógeno o deuterio;

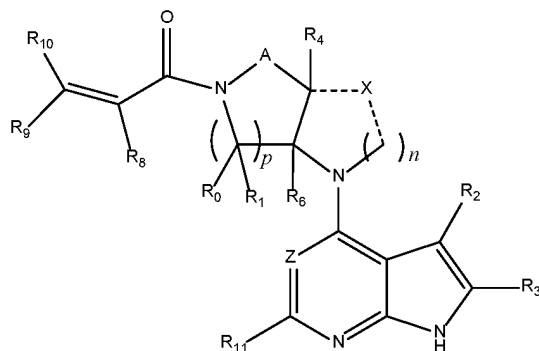
R₁₂, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, arilo C₆-C₁₀, alquilarilo y alquilo de cadena lineal o ramificada (arilo) C₁-C₆;

Y es O o N, en el que cuando Y es O, *n* es 0;

uno y solo uno de los enlaces discontinuos a Z y Z' constituye un enlace sencillo, estando el otro ausente, y también Z es C cuando el enlace discontinuo a Z es un enlace sencillo y Z' es N o CR₁₆; o, Z es CR₁₆ o N cuando el enlace discontinuo a Z' es un enlace sencillo y Z' es C; en el que R₁₆ es alquilo C₁-C₄, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo monocíclico o bicíclico, que comprende anillos de 5 y/o 6 miembros, (arilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada , (heteroarilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada , (heterocíclico) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)arilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heteroarilo o (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heterocíclico, en el que dicho alquilo está adicionalmente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, metoxi, amino, CF₃ y cicloalquilo C₃-C₆;

X y los enlaces discontinuos de los mismos pueden estar presentes o ausentes, mediante el cual, (a) si X está presente, Y es N y X es O o -(CR_eR_f)_s-, en el que R_e y R_f son independientemente hidrógeno, deuterio, halo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, amino, CF₃, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo monocíclico o bicíclico, que comprende anillos de 5 y/o 6 miembros, (arilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada , (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heteroarilo, (heteroarilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada o (heterocíclico) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada y dichos enlaces discontinuos están presentes y son enlaces sencillos, mediante el cual, cuando *n* es 0 y X es O, dicho O está enlazado a H y dichos enlace discontinuo entre X y -(CH₂)_n- está ausente, y cuando X es -(CR_eR_f)_s- y X está enlazado directamente a Y; y (b) si X está ausente, dichos enlaces discontinuos están ausentes y *n* es 0, por lo cual, cuando Y es N, (i) dicho átomo de N está sustituido con H, (ii) Z es C, Z' es C o N, el enlace discontinuo a Z es un enlace sencillo, estando ausente el enlace discontinuo a Z' o (iii) Z es C o N, Z' es C, el enlace discontinuo a Z' es un enlace sencillo, estando ausente el enlace discontinuo a Z, en el que dicho Y que es un átomo de N puede, junto con R₂ y los átomos que intervienen entre los mismos, forman un anillo de 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆; y, *n*, *p*, *q*, *r* y *s* son independientemente 0, 1 o 2.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto que tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o un enantiómero o diastereómero del mismo, y en el que

R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo monocíclico o bicíclico, que comprende anillos de 5 y/o 6 miembros, (arilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada , (heteroarilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada , (heterocíclico) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)arilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heteroarilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heterocíclico, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, alcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, perfluoroalcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, carboxi,

aminocarbonilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)aminocarbonilamino, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)aminocarbonilo, -SOR₁₂, -SO₂R₁₂, -NR₁₃SO₂R₁₂, -SO₂NR₁₃R₁₄ y -NR₁₃SO₂NR₁₄R₁₅; en el que dicho alquilo, arilo y heteroarilo está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, metoxi, amino, ciano, alquilamino, dialquilamino, CF₃, aminocarbonilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)aminocarbonilo y cicloalquilo C₃-C₆;

5 R₃ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, halógeno y ciano;

A es -(CR_aR_b)_q-(CR_cR_d)_r, en el que R_a, R_b, R_c y R_d se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo monocíclico o bicíclico, que comprende anillos de 5 y/o 6 miembros, alquilarilo, (arilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (heteroarilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, amino, carboxi, aminocarbonilo, (heterocíclico) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)arilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heteroarilo y (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heterocíclico, en el que dicho alquilo está adicionalmente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, metoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, CF₃ y cicloalquilo C₃-C₆;

10 R₀, R₁, R₄, R₆, R₈, R₉ y R₁₀ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo monocíclico o bicíclico, que comprende anillos de 5 y/o 6 miembros, (arilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (heteroarilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, heteroarilo, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, amino, carboxi, aminocarbonilo, (heterocíclico) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)arilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heteroarilo y (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heterocíclico, en el que dicho alquilo está adicionalmente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, metoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, CF₃ y cicloalquilo C₃-C₆; en el que, como alternativa, R₀ o R₁ y/o R₆, respectivamente junto con R₄, R_a, R_b, R_c o R_d, pueden formar independientemente un enlace o una cadena de alquilo C₁-C₆ lineal; y/o, como alternativa, R₄, respectivamente junto con R_a, R_b, R_c o R_d, pueden formar independientemente un enlace o una cadena de alquilo C₁-C₆ lineal; y/o, como alternativa, R₈ y R₉ pueden formar juntos un anillo de 3-6 miembros que contiene opcionalmente uno o dos átomos de O o N;

15 R₁₁ es hidrógeno o deuterio;

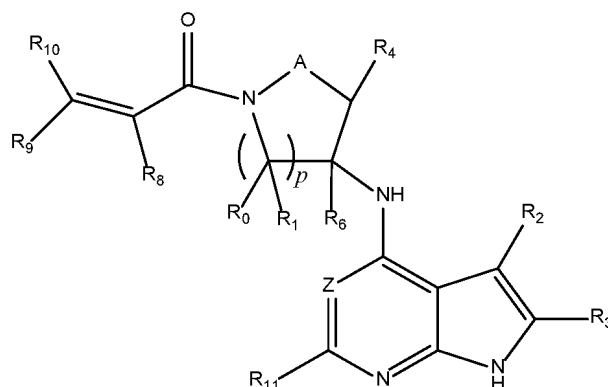
R₁₂, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, arilo C₆-C₁₀, alquilarilo y alquilo de cadena lineal o ramificada (arilo) C₁-C₆;

20 Z es CR₁₆ o N, en el que R₁₆ es alquilo C₁-C₄, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo monocíclico o bicíclico, que comprende anillos de 5 y/o 6 miembros, (arilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (heteroarilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (heterocíclico) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)arilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heteroarilo o (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heterocíclico, en el que dicho alquilo está adicionalmente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, metoxi, amino, CF₃ y cicloalquilo C₃-C₆;

25 X y los enlaces discontinuos de los mismos pueden estar presentes o ausentes, mediante el cual, (a) si X está presente, X es O o -(CR_eR_f)_s, en el que R_e y R_f son independientemente hidrógeno, deuterio, halo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, amino, CF₃, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo monocíclico o bicíclico, que comprende anillos de 5 y/o 6 miembros, (arilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heteroarilo, (heteroarilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada o (heterocíclico) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada y dichos enlaces discontinuos están presentes y son enlaces sencillos, mediante el cual, cuando n es 0 y X es O, dicho O está enlazado a H y dicho enlace discontinuo entre X y -(CH₂)_n está ausente; y (b) si X está ausente, dichos enlaces discontinuos están ausentes y n es 0, por lo cual (i) el átomo de N adyacente está sustituido con H o (ii) dicho átomo de N puede, junto con R₂ y los átomos que intervienen entre los mismos, forman un anillo de 6 miembros sustituido con alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada o cicloalquilo C₃-C₆; y,

30 n, p, q, r y s son independientemente 0, 1 o 2.

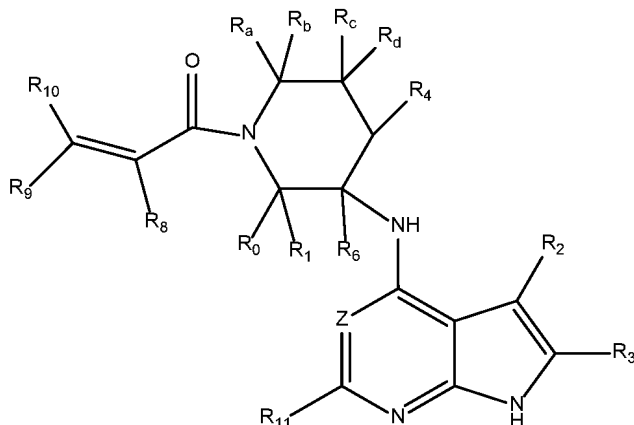
En otra realización, la invención proporciona el compuesto que tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o un enantiómero o diastereómero del mismo, y en el que

- 5 R_2 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, alquilo de cadena lineal o ramificada C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo C_6-C_{10} , heteroarilo monocíclico o bicíclico, que comprende anillos de 5 y/o 6 miembros, (arilo) alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada, (heteroarilo) alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada, (heterocíclico) alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada, (alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada)arilo, (alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada)heteroarilo, (alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada)heterocíclico, perfluoroalquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada, alcoxi C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada, perfluoroalcoxi C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, aminocarbonilo, (alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada)aminocarbonilamino, (alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada)aminocarbonilo, $-SOR_{12}$, $-SO_2R_{12}$, $-NR_{13}SO_2R_{12}$, $-SO_2NR_{13}R_{14}$ y $-NR_{13}SO_2NR_{14}R_{15}$; en el que dicho alquilo, arilo y heteroarilo está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, metoxi, amino, ciano, alquilamino, dialquilamino, CF_3 , aminocarbonilo, (alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada)aminocarbonilo y cicloalquilo C_3-C_6 ;
- 10 R_3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, alquilo de cadena lineal o ramificada C_1-C_6 , perfluoroalquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada, halógeno y ciano;
- 15 A es $-(CR_aR_b)_q-(CR_cR_d)_r$, en el que R_a , R_b , R_c y R_d se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada C_1-C_6 , perfluoroalquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada, arilo C_6-C_{10} , heteroarilo monocíclico o bicíclico, que comprende anillos de 5 y/o 6 miembros, alquilarilo, (arilo) alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada, (heteroarilo) alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada, amino, carboxi, aminocarbonilo, (heterocíclico) alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada, (alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada)arilo, (alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada)heteroarilo y (alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada)heterocíclico, en el que dicho alquilo está adicionalmente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, metoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, CF_3 y cicloalquilo C_3-C_6 ;
- 20 R_0 , R_1 , R_4 , R_6 , R_8 , R_9 y R_{10} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada C_1-C_6 , perfluoroalquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada, arilo C_6-C_{10} , heteroarilo monocíclico o bicíclico, que comprende anillos de 5 y/o 6 miembros, (arilo) alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada, (heteroarilo) alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada, heteroarilo, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada, amino, carboxi, aminocarbonilo, (heterocíclico) alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada, (alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada)arilo, (alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada)heteroarilo y (alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada)heterocíclico, en el que dicho alquilo está adicionalmente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, metoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, CF_3 y cicloalquilo C_3-C_6 ; en el que, como alternativa, R_0 o R_1 y/o R_6 , respectivamente junto con R_4 , R_a , R_b , R_c o R_d , pueden formar independientemente un enlace o una cadena de alquilo C_1-C_6 lineal; y/o, como alternativa, R_4 , respectivamente junto con R_a , R_b , R_c o R_d , pueden formar independientemente un enlace o una cadena de alquilo C_1-C_6 lineal; y/o, como alternativa, R_8 y R_9 pueden formar juntos un anillo de 3-6 miembros que contiene opcionalmente uno o dos átomos de O o N;
- 25 Z es CR_{16} o N, en el que R_{16} es alquilo C_1-C_4 , arilo C_6-C_{10} , heteroarilo monocíclico o bicíclico, que comprende anillos de 5 y/o 6 miembros, (arilo) alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada, (heteroarilo) alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada, (heterocíclico) alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada, (alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada)arilo, (alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada)heteroarilo o (alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada)heterocíclico, en el que dicho alquilo está adicionalmente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, metoxi, amino, CF_3 y cicloalquilo C_3-C_6 ;
- 30 R_{11} es hidrógeno o deuterio;
- 35 R_{12} , R_{13} , R_{14} y R_{15} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada C_1-C_6 , perfluoroalquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada, arilo C_6-C_{10} , alquilarilo y alquilo de cadena lineal o ramificada (arilo) C_1-C_6 ; y,
- 40 p , q y r son independientemente 0, 1 o 2.
- 45
- 50

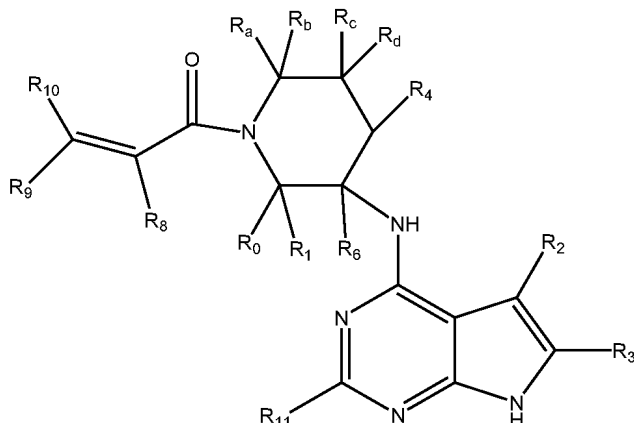
En otra realización, la invención proporciona el compuesto que tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o un enantiómero o diastereómero del mismo, y en el que

- 5 R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo monocíclico o bicíclico, que comprende anillos de 5 y/o 6 miembros, (arilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (heteroarilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (heterocíclico) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)arilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heteroarilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heterocíclico, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, alcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, perfluoroalcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, aminocarbonilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)aminocarbonilamino, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)aminocarbonilo, -SOR₁₂, -SO₂R₁₂, -NR₁₃SO₂R₁₂, -SO₂NR₁₃R₁₄ y -NR₁₃SO₂NR₁₄R₁₅, en el que dicho alquilo, arilo y heteroarilo está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, metoxi, amino, ciano, alquilamino, dialquilamino, CF₃, aminocarbonilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)aminocarbonilo y cicloalquilo C₃-C₆;
- 10 R₃ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, halógeno y ciano;
- 15 R_a, R_b, R_c y R_d se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, arilo, alquilarilo, (arilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (heteroarilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, heteroarilo, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, amino, carboxi, aminocarbonilo, (heterocíclico) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)arilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heteroarilo y (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heterocíclico, en el que dicho alquilo está adicionalmente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, metoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, CF₃ y cicloalquilo C₃-C₆;
- 20 R₀, R₁, R₄, R₆, R₈, R₉ y R₁₀ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo monocíclico o bicíclico, que comprende anillos de 5 y/o 6 miembros, (arilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (heteroarilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, heteroarilo, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, amino, carboxi, aminocarbonilo, (heterocíclico) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)arilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heteroarilo y (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heterocíclico, en el que dicho alquilo está adicionalmente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, metoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, CF₃ y cicloalquilo C₃-C₆;
- 25 R₀ o R₁ y/o R₆, respectivamente junto con R₄, R_a, R_b, R_c o R_d, pueden formar independientemente un enlace o una cadena de alquilo C₁-C₆ lineal; y/o, como alternativa, R₄, respectivamente junto con R_a, R_b, R_c o R_d, pueden formar independientemente un enlace o una cadena de alquilo C₁-C₆ lineal; y/o, como alternativa, R₈ y R₉ pueden formar juntos un anillo de 3-6 miembros que contiene opcionalmente uno o dos átomos de O o N;
- 30 Z es CR₁₆ o N, en el que R₁₆ es alquilo C₁-C₄, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo monocíclico o bicíclico, que comprende anillos de 5 y/o 6 miembros, (arilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (heteroarilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (heterocíclico) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)arilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heteroarilo o (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heterocíclico, en el que dicho alquilo está adicionalmente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, metoxi, amino, CF₃ y cicloalquilo C₃-C₆;
- 35 R₁₁ es hidrógeno o deuterio; y,
- 40 R₁₂, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, arilo C₆-C₁₀, alquilarilo y alquilo de cadena lineal o ramificada (arilo) C₁-C₆.
- 45

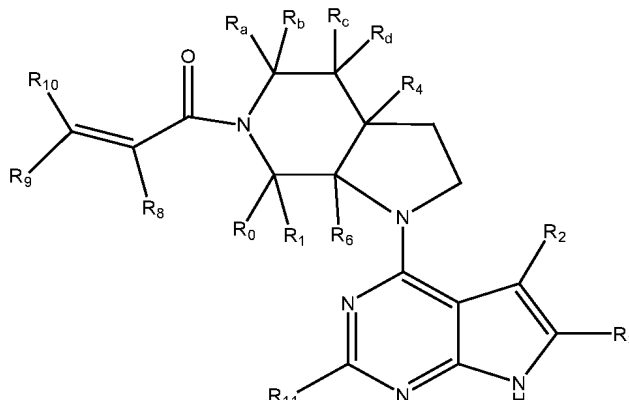
En otra realización, la invención proporciona el compuesto que tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o un enantiómero o diastereómero del mismo, y en el que

- 5 R_2 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, alquilo de cadena lineal o ramificada C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo C_6-C_{10} , heteroarilo monocíclico o bicíclico, que comprende anillos de 5 y/o 6 miembros, (arilo) alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada, (heteroarilo) alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada, (heterocíclico) alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada, (alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada)arilo, (alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada)heteroarilo, (alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada)heterocíclico, perfluoroalquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada, alcoxi C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada, perfluoroalcoxi C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, aminocarbonilo, (alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada)aminocarbonilamino, (alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada)aminocarbonilo, $-SOR_{12}$, $-SO_2R_{12}$, $-NR_{13}SO_2R_{12}$, $-SO_2NR_{13}R_{14}$ y $-NR_{13}SO_2NR_{14}R_{15}$; en el que dicho alquilo, arilo y heteroarilo está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, metoxi, amino, ciano, alquilamino, dialquilamino, CF_3 , aminocarbonilo, (alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada)aminocarbonilo y cicloalquilo C_3-C_6 ;
- 10 R_3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, alquilo de cadena lineal o ramificada C_1-C_6 , perfluoroalquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada, halógeno y ciano;
- 15 R_a , R_b , R_c y R_d se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada C_1-C_6 , perfluoroalquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada, arilo, alquilarilo, (arilo) alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada, (heteroarilo) alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada, heteroarilo, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada, amino, carboxi, aminocarbonilo, (heterocíclico) alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada, (alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada)arilo, (alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada)heteroarilo y (alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada)heterocíclico, en el que dicho alquilo está adicionalmente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, metoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, CF_3 y cicloalquilo C_3-C_6 ;
- 20 R_0 , R_1 , R_4 , R_6 , R_8 , R_9 y R_{10} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada C_1-C_6 , perfluoroalquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada, arilo C_6-C_{10} , heteroarilo monocíclico o bicíclico, que comprende anillos de 5 y/o 6 miembros, (arilo) alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada, (heteroarilo) alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada, heteroarilo, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada, amino, carboxi, aminocarbonilo, (heterocíclico) alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada, (alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada)arilo, (alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada)heteroarilo y (alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada)heterocíclico, en el que dicho alquilo está adicionalmente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, metoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, CF_3 y cicloalquilo C_3-C_6 ;
- 25 R_0 o R_1 y/o R_6 , respectivamente junto con R_4 , R_a , R_b , R_c o R_d , pueden formar independientemente un enlace o una cadena de alquilo C_1-C_6 lineal; y/o, como alternativa, R_4 , respectivamente junto con R_a , R_b , R_c o R_d , pueden formar independientemente un enlace o una cadena de alquilo C_1-C_6 lineal; y/o, como alternativa, R_8 y R_9 pueden formar juntos un anillo de 3-6 miembros que contiene opcionalmente uno o dos átomos de O o N;
- 30 R_{11} es hidrógeno o deuterio; y,
- 35 R_{12} , R_{13} , R_{14} y R_{15} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada C_1-C_6 , perfluoroalquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada, arilo C_6-C_{10} , alquilarilo y alquilo de cadena lineal o ramificada (arilo) C_1-C_6 .
- 40

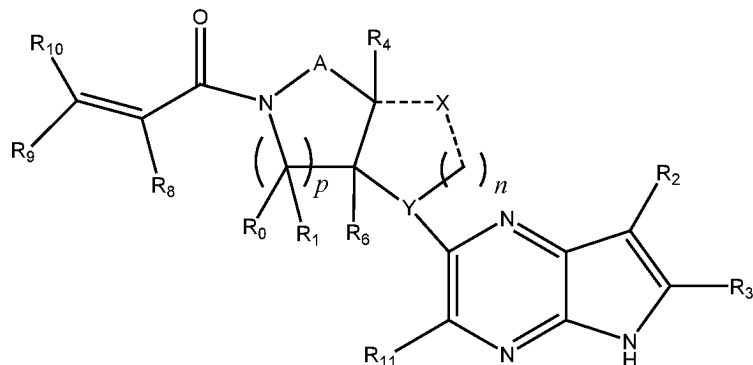
En otra realización, la invención proporciona el compuesto que tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o un enantiómero o diastereómero del mismo, y en el que

- 5 R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo monocíclico o bicíclico, que comprende anillos de 5 y/o 6 miembros, (arilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (heteroarilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (heterocíclico) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)arilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heteroarilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificado)heterocíclico, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, alcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, perfluoroalcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, aminocarbonilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)aminocarbonilamino, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)aminocarbonilo, -SOR₁₂, -SO₂R₁₂, -NR₁₃SO₂R₁₂, -SO₂NR₁₃R₁₄ y -NR₁₃SO₂NR₁₄R₁₅; en el que dicho alquilo, arilo y heteroarilo está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, metoxi, amino, ciano, alquilamino, dialquilamino, CF₃, aminocarbonilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)aminocarbonilo y cicloalquilo C₃-C₆;
- 10 R₃ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, halógeno y ciano;
- 15 R_a, R_b, R_c y R_d se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, arilo, alquilarilo, (arilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (heteroarilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, heteroarilo, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, amino, carboxi, aminocarbonilo, (heterocíclico) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)arilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heteroarilo y (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heterocíclico, en el que dicho alquilo está adicionalmente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, metoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, CF₃ y cicloalquilo C₃-C₆;
- 20 R₀, R₁, R₄, R₆, R₈, R₉ y R₁₀ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo monocíclico o bicíclico, que comprende anillos de 5 y/o 6 miembros, (arilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (heteroarilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, heteroarilo, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, amino, carboxi, aminocarbonilo, (heterocíclico) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)arilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heteroarilo y (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heterocíclico, en el que dicho alquilo está adicionalmente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, metoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, CF₃ y cicloalquilo C₃-C₆; en el que, como alternativa, R₀ o R₁ y/o R₆, respectivamente junto con R₄, R_a, R_b, R_c o R_d, pueden formar independientemente un enlace o una cadena de alquilo C₁-C₆ lineal; y/o, como alternativa, R₄, respectivamente junto con R_a, R_b, R_c o R_d, pueden formar independientemente un enlace o una cadena de alquilo C₁-C₆ lineal; y/o, como alternativa, R₈ y R₉ pueden formar juntos un anillo de 3-6 miembros que contiene opcionalmente uno o dos átomos de O o N;
- 25 R₁₁ es hidrógeno o deuterio; y,
- 30 R₁₂, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, arilo C₆-C₁₀, alquilarilo y alquilo de cadena lineal o ramificada (arilo) C₁-C₆.

En otra realización, la invención proporciona el compuesto que tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o un enantiómero o diastereómero del mismo, y en el que

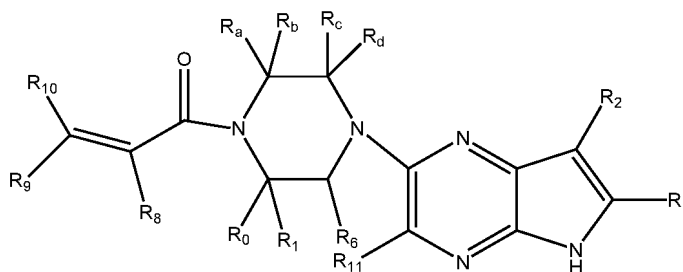
- 5 R_2 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo monocíclico o bicíclico, que comprende anillos de 5 y/o 6 miembros, (arilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (heteroarilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (heterocíclico) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)arilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heteroarilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificado)heterocíclico, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, alcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, perfluoroalcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, aminocarbonilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)aminocarbonilamino, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)aminocarbonilo, -SOR₁₂, -SO₂R₁₂, -NR₁₃SO₂R₁₂, -SO₂NR₁₃R₁₄ y -NR₁₃SO₂NR₁₄R₁₅; en el que dicho alquilo, arilo y heteroarilo está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, metoxi, amino, ciano, alquilamino, dialquilamino, CF₃, aminocarbonilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)aminocarbonilo y cicloalquilo C₃-C₆;
- 10 R_3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, halógeno y ciano;
- 15 A es -(CR_aR_b)_q-(CR_cR_d)_r, en el que R_a, R_b, R_c y R_d se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo monocíclico o bicíclico, que comprende anillos de 5 y/o 6 miembros, alquilarilo, (arilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (heteroarilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, amino, carboxi, aminocarbonilo, (heterocíclico) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)arilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heteroarilo y (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heterocíclico, en el que dicho alquilo está adicionalmente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, metoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, CF₃ y cicloalquilo C₃-C₆;
- 20 R_a, R_b, R_c y R_d se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, arilo, alquilarilo, (arilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (heteroarilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, heteroarilo, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, amino, carboxi, aminocarbonilo, (heterocíclico) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)arilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heteroarilo y (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heterocíclico, en el que dicho alquilo además se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, metoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, CF₃ y cicloalquilo C₃-C₆, en el que dicho alquilo está adicionalmente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, metoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, CF₃ y cicloalquilo C₃-C₆;
- 25 R₀, R₁, R₄, R₆, R₈, R₉ y R₁₀ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo monocíclico o bicíclico, que comprende anillos de 5 y/o 6 miembros, (arilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (heteroarilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, heteroarilo, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, amino, carboxi, aminocarbonilo, (heterocíclico) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)arilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heteroarilo y (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heterocíclico, en el que dicho alquilo está adicionalmente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, metoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, CF₃ y cicloalquilo C₃-C₆; en el que, como alternativa, R₀ o R₁ y/o R₆, respectivamente junto con R₄, R_a, R_b, R_c o R_d, pueden formar independientemente un enlace o una cadena de alquilo C₁-C₆ lineal; y/o, como alternativa, R₄, respectivamente junto con R_a, R_b, R_c o R_d, pueden formar independientemente un enlace o una cadena de alquilo C₁-C₆ lineal; y/o, como alternativa, R₈ y R₉ pueden formar juntos un anillo de 3-6 miembros que contiene opcionalmente uno o dos átomos de O o N; y, R₁₁ es hidrógeno o deuterio;
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50

Y es O o N, en el que cuando Y es O, n es 0;

R_{12} , R_{13} , R_{14} y R_{15} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, arilo C₆-C₁₀, alquilarilo y alquilo de cadena lineal o ramificada (arilo) C₁-C₆;

- 5 X y los enlaces discontinuos de los mismos pueden estar presentes o ausentes, mediante el cual, (a) si X está presente, Y es N y X es O o $-(CR_eR_f)_s$, en el que R_e y R_f son independientemente hidrógeno, deuterio, halo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, amino, CF₃, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo monocíclico o bicíclico, que comprende anillos de 5 y/o 6 miembros, (arilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heteroarilo, (heteroarilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada o (heterocíclico) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada y dichos enlaces discontinuos están presentes y son enlaces sencillos, mediante el cual, cuando n es 0 y X es O, dicho O está enlazado a H y dichos enlace discontinuo entre X y $-(CH_2)_n$ está ausente, y cuando X es $-(CR_eR_f)_s$ y X está enlazado directamente a Y; y (b) si X está ausente, dichos enlaces discontinuos están ausentes y n es 0, por lo cual, cuando Y es N, (i) dicho átomo de N está sustituido con H o (ii) dicho átomo de N puede, junto con R₂ y los átomos que intervienen entre los mismos, forman un anillo de 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada o cicloalquilo C₃-C₆; y, n , p , q , r y s son independientemente 0, 1 o 2.

En otra realización, la invención proporciona el compuesto que tiene la estructura:



- 20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y en el que

R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo monocíclico o bicíclico, que comprende anillos de 5 y/o 6 miembros, (arilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (heteroarilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (heterocíclico) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)arilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heteroarilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificado)heterocíclico, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, alcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, perfluoroalcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, aminocarbonilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)aminocarbonilamino, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)aminocarbonilo, -SOR₁₂, -SO₂R₁₂, -NR₁₃SO₂R₁₂, -SO₂NR₁₃R₁₄ y -NR₁₃SO₂NR₁₄R₁₅; en el que dicho alquilo, arilo y heteroarilo está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, metoxi, amino, ciano, alquilamino, dialquilamino, CF₃, aminocarbonilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)aminocarbonilo y cicloalquilo C₃-C₆;

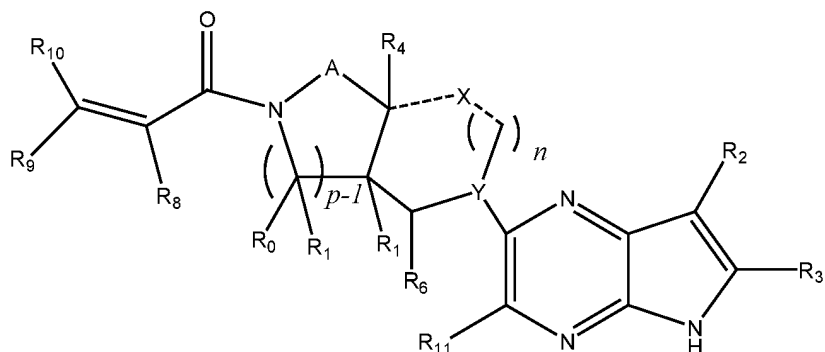
R₃ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, halógeno y ciano;

- 35 R₀, R₁, R₆, R₈, R₉ y R₁₀ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo monocíclico o bicíclico, que comprende anillos de 5 y/o 6 miembros, (arilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (heteroarilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, heteroarilo, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, amino, carboxi, aminocarbonilo, (heterocíclico) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)arilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heteroarilo y (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heterocíclico, en el que dicho alquilo está adicionalmente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, metoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, CF₃ y cicloalquilo C₃-C₆; en el que, como alternativa, R₀ o R₁ y/o R₆, respectivamente junto con R_a, R_b, R_c o R_d, pueden formar independientemente un enlace o una cadena de alquilo C₁-C₆ lineal; y/o, como alternativa, R₄, respectivamente junto con R_a, R_b, R_c o R_d, pueden formar independientemente un enlace o una cadena de alquilo C₁-C₆ lineal; y/o, como alternativa, R₈ y R₉ pueden formar juntos un anillo de 3-6 miembros que contiene opcionalmente uno o dos átomos de O o N;

R₁₁ es hidrógeno o deuterio; y,

- 50 R₁₂, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, arilo C₆-C₁₀, alquilarilo y alquilo de cadena lineal o ramificada (arilo) C₁-C₆.

En otra realización, la invención proporciona el compuesto que tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o un enantiómero o diastereómero del mismo, y en el que

- 5 R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo monocíclico o bicíclico, que comprende anillos de 5 y/o 6 miembros, (arilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (heteroarilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (heterocíclico) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)arilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heteroarilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificado)heterocíclico, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, alcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, perfluoroalcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, aminocarbonilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)aminocarbonilamino, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)aminocarbonilo, -SOR₁₂, -SO₂R₁₂, -NR₁₃SO₂R₁₂, -SO₂NR₁₃R₁₄ y -NR₁₃SO₂NR₁₄R₁₅; en el que dicho alquilo, arilo y heteroarilo está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, metoxi, amino, ciano, alquilamino, dialquilamino, CF₃, aminocarbonilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)aminocarbonilo y cicloalquilo C₃-C₆;
- 10 R₃ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, halógeno y ciano;
- 15 A es -(CR_aR_b)_q-(CR_cR_d)_r, en el que R_a, R_b, R_c y R_d se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo monocíclico o bicíclico, que comprende anillos de 5 y/o 6 miembros, alquilarilo, (arilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (heteroarilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, amino, carboxi, aminocarbonilo, (heterocíclico) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)arilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heteroarilo y (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heterocíclico, en el que dicho alquilo está adicionalmente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, metoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, CF₃ y cicloalquilo C₃-C₆;
- 20 R_a, R_b, R_c y R_d se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, arilo, alquilarilo, (arilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (heteroarilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, heteroarilo, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, amino, carboxi, aminocarbonilo, (heterocíclico) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)arilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heteroarilo y (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heterocíclico, en el que dicho alquilo además se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, metoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, CF₃ y cicloalquilo C₃-C₆, en el que dicho alquilo está adicionalmente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, metoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, CF₃ y cicloalquilo C₃-C₆;
- 25 R₀, R₁, R₄, R₆, R₈, R₉ y R₁₀ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo monocíclico o bicíclico, que comprende anillos de 5 y/o 6 miembros, (arilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (heteroarilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, heteroarilo, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, amino, carboxi, aminocarbonilo, (heterocíclico) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)arilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heteroarilo y (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heterocíclico, en el que dicho alquilo está adicionalmente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, metoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, CF₃ y cicloalquilo C₃-C₆; en el que, como alternativa, R₀ o R₁ y/o R₆, respectivamente junto con R₄, R_a, R_b, R_c o R_d, pueden formar independientemente un enlace o una cadena de alquilo C₁-C₆ lineal; y/o, como alternativa, R₄, respectivamente junto con R_a, R_b, R_c o R_d, pueden formar independientemente un enlace o una cadena de alquilo C₁-C₆ lineal; y/o, como alternativa, R₈ y R₉ pueden formar juntos un anillo de 3-6 miembros que contiene opcionalmente uno o dos átomos de O o N; y, R₁₁ es hidrógeno o deuterio;
- 30 Y es O o N, en el que cuando Y es O, n es 0;
- 35
- 40
- 45
- 50

R₁₂, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, arilo C₆-C₁₀, alquilarilo y alquilo de cadena lineal o ramificada (arilo) C₁-C₆;

X y los enlaces discontinuos de los mismos pueden estar presentes o ausentes, mediante el cual, (a) si X está presente, Y es N y X es O o -(CR_eR_i)_s, en el que R_e y R_i son independientemente hidrógeno, deuterio, halo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, amino, CF₃, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo monocíclico o bicíclico, que comprende anillos de 5 y/o 6 miembros, (arilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heteroarilo, (heteroarilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada o (heterocíclico) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada y dichos enlaces discontinuos están presentes y son enlaces sencillos, mediante el cual, cuando *n* es 0 y X es O, dicho O está enlazado a H y dichos enlaces discontinuos entre X y -(CH₂)_n- está ausente, y cuando X es -(CR_eR_i)_s y X está enlazado directamente a Y; y (b) si X está ausente, dichos enlaces discontinuos están ausentes y *n* es 0, por lo cual, cuando Y es N, (i) dicho átomo de N está sustituido con H o (ii) dicho átomo de N puede, junto con R₂ y los átomos que intervienen entre los mismos, forman un anillo de 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada o cicloalquilo C₃-C₆; y, *n*, *p*, *q*, *r* y *s* son independientemente 0, 1 o 2.

Específicamente, la invención proporciona compuestos seleccionados entre el grupo que consiste en:

2-(1-acriloilpiperidin-4-ilamino)-N-isopropil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida;
N-isopropil-2-(3-(N-metilacrilamido)azetidín-1-il)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida;
2-((3R,4R)-1-acriloil-3-hidroxipiperidin-4-ilamino)-N-isopropil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida;
(S)-2-(1-acriloilpirrolidin-3-ilamino)-N-isopropil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida;
(S)-2-((1-acriloilpirrolidin-2-il)metilamino)-N-isopropil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida;
2-((1R,3R)-3-acrilamidociclobutilamino)-N-isopropil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida; y,
(S)-2-((1-acriloilpirrolidin-3-il)metilamino)-N-isopropil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida; o, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La invención también proporciona compuestos adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en:

(R)-4-(1-acriloilpiperidin-3-ilamino)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-carbonitrilo;
(R)-4-(1-acriloilpiperidin-3-ilamino)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-carbonitrilo;
(R)-1-(3-(5-cloro-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-((2S,5R)-5-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-((3R,5S)-3-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-5-hidroxipiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(R)-1-(3-(5-(2-metoxietil)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(5-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-(hidroximetil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-((3R,5S)-3-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-5-fluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-((3R,4S)-3-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-((3S,4R)-3-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-fluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-((2S,5R)-5-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-etilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(R)-1-(3-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-((3aS,7aS)-1-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)tetrahidro-1H-pirrolol[2,3-c]piridin-6(2H,7H,7aH)-il)prop-2-en-1-ona;
(R)-1-(3-(3-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-((1R,2R,5R)-2-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)prop-2-en-1-ona;
1-((3R,5R)-5-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-(hidroximetil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-((3R,5R)-3-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-5-fluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(R)-1-(3-(5-metil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-((3R,5S)-3-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-5-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-((2S,5R)-5-(5-(2-metoxietil)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-((3R,5S)-3-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-5-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-((3R,4S)-3-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(R)-1-(3-(5-etil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-((2S,5R)-5-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(R)-1-(3-(5-fluoro-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(R)-4-(1-acriloilpiperidin-3-ilamino)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo; y,
(3R,5R)-5-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-1-acriloilpiperidin-3-carbonitrilo; o, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En particular, la invención proporciona 2-(1-acriloilpiperidin-4-ilamino)-N-isopropil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida; o, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; N-isopropil-2-(3-(N-metilacrilamido)azetidín-1-il)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida; o, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; 2-((3R,4R)-1-acriloil-3-hidroxipiperidin-4-ilamino)-N-isopropil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida; o, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (S)-2-(1-acriloilpirrolidin-3-ilamino)-N-isopropil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida; o, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (S)-2-((1-acriloilpirrolidin-2-il)metilamino)-N-isopropil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; 1-((3aS,7aS)-1-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)tetrahidro-1H-pirrolol[2,3-c]piridin-6(2H,7H,7aH)-il)prop-2-en-1-ona; o, una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo; 1-((1R,2R,5R)-2-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)prop-2-en-1-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; 1-((3R,4S)-3-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; 1-((2S,5R)-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona; o, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (R)-4-(1-acriloilpiperidin-3-ilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonitrilo; o, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica o veterinaria que comprende un compuesto descrito anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona un procedimiento para tratar o prevenir un trastorno o afección seleccionada de artritis reumatoide, miositis, vasculitis, pénfigo, penfigoide bulloso, enfermedad intestinal inflamatoria incluyendo la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, enfermedad celíaca, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, o mastocitosis, enfermedad de Alzheimer, lupus, nefritis, lupus eritematoso sistémico, psoriasis, dermatitis con eccema, prurito u otras afecciones pruríticas, vitiligo, alopecia, trastornos tiroideos autoinmunitarios, esclerosis múltiple, trastorno depresivo mayor, alergia, asma, enfermedad de Sjögren, síndrome de Reiter, polimiositis-dermatomiositis, esclerosis sistémica, poliarteritis nodosa, síndrome del ojo seco, tiroiditis de Hashimoto, anemia hemolítica autoinmune, gastritis atrófica autoinmunitaria o anemia perniciosa, encefalomielitis autoinmunitaria, orquitis autoinmunitaria, enfermedad de Goodpasture, trombocitopenia autoinmunitaria, oftalmia simpática, miastenia grave, enfermedad de Graves, cirrosis biliar primaria, hepatitis agresiva crónica, glomerulopatía membranosa, rechazo de trasplante de órgano, enfermedad de injerto contra hospedador, rechazo de trasplante de órganos y células, tal como médula ósea, cartilago, córnea, corazón, disco intervertebral, islote, riñón, extremidades, hígado, pulmón, músculo, mioblasto, nervio, páncreas, piel, intestino delgado o tráquea o un xenotrasplante, incluyendo el síndrome de Cogan, espondilitis anquilosante, granulomatosis de Wegener, alopecia autoinmunitaria, aparición de diabetes de tipo I o juvenil o tiroiditis, trastorno pulmonar obstructivo crónico, enfermedad respiratoria aguda, caquexia, cáncer, incluyendo cáncer del tracto alimentario/gastrointestinal, cáncer de colon, cáncer de hígado, cáncer de piel, incluyendo tumor mastocítico y carcinoma de células escamosas, cáncer de mama y mamario, cáncer de ovario, cáncer de próstata, leucemia, leucemia de linfocitos T adultos similares a linfocitos B activados, linfoma difuso de linfocitos B grandes, cáncer de riñón, cáncer de pulmón, cáncer de músculo, cáncer de huesos, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, melanoma, incluyendo melanoma oral y metastásico, choque séptico por sarcoma de Kaposi, disfunción cardiopulmonar, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T, mieloma múltiple, trastornos mieloproliferativos, retinopatía diabética proliferativa o trastornos asociados con la angiogénesis, incluyendo tumores sólidos, cáncer de páncreas, tumores cerebrales, gliomas que incluyen astrocitoma, oligodendroglioma y glioblastoma, trauma agudo del SNC incluyendo daño cerebral, encefalitis, accidente cerebrovascular, epilepsia, ataques, neuroinflamación crónica asociada con la neurodegeneración incluyendo la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, isquemia cerebral, demencia del lóbulo frontotemporal, y con trastornos neuropsiquiátricos incluyendo esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión resistente al tratamiento, trastorno de estrés postraumático, ansiedad y encefalopatías mediadas por autoanticuerpos, retinopatías, trastornos o afecciones incluyendo enfermedades autoinmunitarias del ojo, queratoconjuntivitis, conjuntivitis vernal, uveítis, incluyendo uveítis asociada con la enfermedad de Behcet y la uveítis inducida por lentillas, queratitis, queratitis herpética, queratitis cónica, distrofia epitelial de la córnea, queratoleucoma, pénfigo ocular, úlcera de Mooren, escleritis, oftalmopatía de Grave, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, queratoconjuntivitis seca (ojo seco), flictenula, iridociclitis, sarcoidosis, oftalmopatía endocrina, oftalmitis simpática, conjuntivitis alérgica o neovascularización ocular, que comprenden la etapa de administración a un sujeto de una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto expuesto anteriormente en el presente documento.

En realizaciones específicas, la invención proporciona el procedimiento de tratamiento o prevención indicado anteriormente, en el que el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

2-(1-acriloilpiperidin-4-ilamino)-N-isopropil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida;
 N-isopropil-2-(3-(N-metilacrilamido)azetidín-1-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida;
 2-((3R,4R)-1-acriloil-3-hidroxipiperidin-4-ilamino)-N-isopropil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida;
 (S)-2-(1-acriloilpirrolidin-3-ilamino)-N-isopropil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida;
 (S)-2-((1-acriloilpirrolidin-2-il)metilamino)-N-isopropil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida;
 2-((1R,3R)-3-acrilamidociclobutilamino)-N-isopropil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida;
 (S)-2-((1-acriloilpirrolidin-3-il)metilamino)-N-isopropil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida;
 (R)-4-(1-acriloilpiperidin-3-ilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonitrilo;
 (R)-4-(1-acriloilpiperidin-3-ilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonitrilo;
 (R)-1-(3-(5-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 1-((2S,5R)-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 1-((3R,5S)-3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-5-hidroxipiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 (R)-1-(3-(5-(2-metoxietil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 1-(5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-(hidroximetil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 1-((3R,5S)-3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-5-fluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 1-((3R,4S)-3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;

- 1-((3S,4R)-3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-fluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 1-((2S,5R)-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-etilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 (R)-1-(3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 1-((3aS,7aS)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)tetrahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-6(2H,7H,7aH)-il)prop-2-en-1-ona;
 5 (R)-1-(3-(3-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 1-((1R,2R,5R)-2-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)prop-2-en-1-ona;
 1-((2R,5R)-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-(hidroximetil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona-
 1-((3R,5R)-3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-5-fluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 (R)-1-(3-(5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 10 1-((3R,5S)-3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-5-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 1-((2S,5R)-5-(5-(2-metoxietil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 1-((3R,5S)-3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-5-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 1-((3R,4S)-3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 (R)-1-(3-(5-etil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 15 1-((2S,5R)-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 (R)-1-(3-(5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 (R)-4-(1-acriloilpiperidin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo; y,
 (3R,5R)-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-1-acriloilpiperidin-3-carbonitrilo; o, una sal farmacéuticamente
 aceptable de los mismos.
- 20 La presente invención también proporciona un procedimiento para tratar o prevenir enfermedad inflamatoria del
 intestino administrando a un mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto
 descrito anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En realizaciones específicas, la invención proporciona el procedimiento para el tratamiento o prevención de
 enfermedad inflamatoria del intestino, en el que el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:
- 25 2-(1-acriloilpiperidin-4-ilamino)-N-isopropil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida;
 N-isopropil-2-(3-(N-metilacrilamido)azetidín-1-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida;
 2-((3R,4R)-1-acriloil-3-hidroxipiperidin-4-ilamino)-N-isopropil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida;
 (S)-2-(1-acriloilpirrolidin-3-ilamino)-N-isopropil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida;
 (S)-2-((1-acriloilpirrolidin-2-il)metilamino)-N-isopropil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida;
 30 2-((1R,3R)-3-acrilamidociclobutilamino)-N-isopropil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida;
 (S)-2-((1-acriloilpirrolidin-3-il)metilamino)-N-isopropil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida;
 (R)-4-(1-acriloilpiperidin-3-ilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonitrilo;
 (R)-4-(1-acriloilpiperidin-3-ilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonitrilo;
 (R)-1-(3-(5-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 35 1-((2S,5R)-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 1-((3R,5S)-3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-5-hidroxipiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 (R)-1-(3-(5-(2-metoxietil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 1-(5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-(hidroximetil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 1-((3R,5S)-3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-5-fluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 40 1-((3R,4S)-3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 1-((3S,4R)-3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-fluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 1-((2S,5R)-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-etilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 (R)-1-(3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 1-((3aS,7aS)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)tetrahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-6(2H,7H,7aH)-il)prop-2-en-1-ona;
 45 (R)-1-(3-(3-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 1-((1R,2R,5R)-2-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)prop-2-en-1-ona;
 1-((2R,5R)-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-(hidroximetil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona-
 1-((3R,5R)-3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-5-fluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 (R)-1-(3-(5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 50 1-((3R,5S)-3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-5-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 1-((2S,5R)-5-(5-(2-metoxietil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 1-((3R,5S)-3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-5-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 1-((3R,4S)-3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 (R)-1-(3-(5-etil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 55 1-((2S,5R)-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 (R)-1-(3-(5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 (R)-4-(1-acriloilpiperidin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo; y,
 (3R,5R)-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-1-acriloilpiperidin-3-carbonitrilo; o, una sal farmacéuticamente
 aceptable de los mismos.
- 60 Más generalmente, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar un trastorno o afección
 relacionada con la desregulación de JAK, en particular de JAK3, en un sujeto, que comprende administrar al sujeto
 una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto descrito anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable
 del mismo.

En determinadas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz usada de acuerdo con el procedimiento es de 0,01 mg/kg de peso corporal/día a 100 mg/kg de peso corporal/día. En otras determinadas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz usada de acuerdo con el procedimiento es la cantidad terapéuticamente eficaz entre 0,1 mg/kg de peso corporal/día a 10 mg/kg de peso corporal/día. En la práctica del procedimiento, el compuesto se selecciona preferentemente a partir de los especificados anteriormente.

En determinadas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz usada de acuerdo con el procedimiento es de 0,01 mg/kg de peso corporal/día a 100 mg/kg de peso corporal/día. En otras determinadas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz usada de acuerdo con el procedimiento es una en la que la cantidad terapéuticamente eficaz es de 0,1 mg/kg de peso corporal/día a 10 mg/kg de peso corporal/día. De acuerdo con el procedimiento, el mamífero tratado con el compuesto de la invención se selecciona entre animales de compañía, perros y ganado. En determinadas realizaciones, el compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse de acuerdo con el procedimiento por vía oral, parenteral o tópica.

Los compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la naturaleza o secuencia de unión de sus átomos o la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "isómeros". Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". Se apreciará por los expertos en la materia que el compuesto de la invención puede existir como diastereómeros aquirales *cis*- y *trans*-.

Incluido dentro del alcance de los compuestos descritos están todos los isómeros (por ejemplo, *cis*-, *trans*-, o diastereómeros) de los compuestos descritos solos en el presente documento así como cualquier mezcla. Todas estas formas, que incluyen enantiómeros, diastereómeros, *cis*, *trans*, *syn*, *anti*, solvatos (incluyendo hidratos), tautómeros y mezclas de los mismos, se incluyen en los compuestos en los compuestos descritos. Las mezclas estereoisoméricas, por ejemplo mezclas de diastereómeros, pueden separarse en sus correspondientes isómeros de una manera conocida mediante medios de procedimientos de separación adecuados. Las mezclas diastereoméricas, por ejemplo, pueden separarse en sus diastereómeros individuales por medio de cristalización fraccionada, cromatografía, distribución de disolvente y procedimientos similares. Esta separación puede tener lugar al nivel de uno de los compuestos de partida o en un compuesto de la propia invención. Los enantiómeros pueden separarse a través de la formación de sales diastereoméricas, por ejemplo, mediante la formación de sal con un ácido quirál enantiomérico puro, o mediante cromatografía, por ejemplo por HPLC, usando sustratos cromatográficos con ligandos quirales.

En el uso terapéutico para el tratamiento de trastornos en un mamífero, un compuesto de la presente invención o sus composiciones farmacéuticas puede administrarse por vía oral, parenteral, tópica, rectal, transmucosal o intestinal. Las administraciones parenterales incluyen inyecciones indirectas para generar un efecto sistémico o inyecciones directas a la zona afectada. Las administraciones tópicas incluyen el tratamiento de la piel u órganos fácilmente accesibles mediante aplicación local, por ejemplo, los ojos u oídos. También incluye el suministro transdérmico para generar un efecto sistémico. La administración rectal incluye la forma de supositorios. Las rutas de administración preferidas son oral y parenteral.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen las sales de adición de ácidos y bases de los mismos. Las sales de adición de ácidos adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tanato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y xinofoato.

Se forman sales de bases adecuadas a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen el aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y zinc.

También se pueden formar hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales hemisulfato y hemicalcio. Para una revisión sobre las sales adecuadas, véase Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención, pueden prepararse, respectivamente, mediante uno o más de los tres procedimientos: (i) haciendo reaccionar el compuesto con el ácido o base deseado; (ii) retirando un grupo protector lábil a ácidos o bases de un precursor adecuado del compuesto de la invención o mediante apertura de anillo de un precursor cíclico adecuado, por ejemplo, una lactona o lactama, usando el ácido o base deseado; o (iii) convirtiendo una sal del compuesto de la invención, en otro, por reacción con un ácido o base apropiada o por medio de una columna de intercambio iónico adecuada. Las tres reacciones se realizan típicamente en solución. La sal resultante puede eliminarse por precipitación y recogerse por filtración o puede recuperarse por evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal resultante puede variar de completamente ionizada a no casi ionizada.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden fabricarse mediante procedimientos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante procedimientos de mezclado, disolución, granulación, formación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o liofilización convencionales o mediante secado por pulverización.

5 Las composiciones farmacéuticas para su uso de acuerdo con la presente invención pueden formularse de un modo convencional usando uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables que comprenden excipientes y adyuvantes, que facilitan el procesado del compuesto activo en preparaciones, que pueden usarse farmacéuticamente. La formulación adecuada depende de la ruta de administración elegida. Los excipientes y vehículos farmacéuticamente aceptables se conocen generalmente por los expertos en la materia y por lo tanto se incluyen en la presente invención. Dichos excipientes y vehículos se describen, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences" Mack Pub. Co., Nueva Jersey (1991). Las formulaciones de la invención pueden diseñarse para que sean de corta acción, de liberación rápida, de larga acción y de liberación sostenida. Por lo tanto, las formulaciones farmacéuticas también pueden formularse para liberación controlada o para liberación lenta.

15 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para su uso en la presente invención incluyen composiciones en las que los principios activos están contenidos en una cantidad suficiente para conseguir el fin previsto, *es decir*, el control o el tratamiento de trastornos o enfermedades. Más específicamente, una cantidad terapéuticamente eficaz significa una cantidad de compuesto eficaz para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas/signos de una enfermedad o para prolongar la supervivencia del sujeto que se esté tratando.

20 La cantidad de componente activo, que es el compuesto de la presente invención, en la composición farmacéutica y forma de dosificación unitaria del mismo, podría variar o ajustarse de manera amplia dependiendo del modo de administración, la potencia del compuesto particular y de la concentración deseada. La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz se encuentra dentro de las competencias de los expertos en la materia. En general, la cantidad de componente activo estará en el intervalo de entre un 0,01 % y un 99% en peso de la composición.

25 En general, una cantidad de dosis terapéuticamente eficaz del componente activo se encontrará en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal/día, preferentemente, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal/día, más preferentemente, de aproximadamente 0,3 a 3 mg/kg de peso corporal/día, aún más preferentemente, de aproximadamente 0,3 a 1,5 mg/kg de peso corporal/día. Cabe destacar que las dosis pueden variar dependiendo de los requisitos de cada sujeto y de la gravedad del trastorno o de las enfermedades que se estén tratando.

La dosis deseada puede presentarse convenientemente en una sola dosis o en forma de dosis divididas administradas a intervalos adecuados, por ejemplo, en forma de dos, tres, cuatro o más subdosis al día. La subdosis en sí puede dividirse adicionalmente, por ejemplo, en una serie de administraciones ampliamente espaciadas; tales como múltiples inhalaciones por un insuflador o mediante aplicación de una serie de gotas en el ojo.

35 Asimismo, debe entenderse que la dosis inicial administrada puede aumentarse más allá del límite superior para lograr rápidamente la concentración plasmática deseada. Por otro lado, la dosis inicial puede ser menor que la óptima y puede aumentarse progresivamente la dosis diaria durante el transcurso del tratamiento, dependiendo de la situación concreta. Si se desea, también puede dividirse la dosis diaria en múltiples dosis para su administración, por ejemplo, de dos a cuatro veces al día.

40 Hay una necesidad considerable de agentes seguros y eficaces para controlar trastornos relacionados con JAK, tales como dermatitis atópica, tanto en seres humanos como en animales. El mercado para el tratamiento de la dermatitis atópica en animales actualmente está dominado por los corticosteroides, que provocan malestar y efectos secundarios no deseados en los animales, específicamente en animales de compañía, tales como perro. APOQUEL™ es un inhibidor de pan-JAK aprobado recientemente para la dermatitis atópica en cánidos. También se usan antihistamínicos, pero son poco eficaces. En la actualidad, se comercializa para la dermatitis atópica una formulación canina de ciclosporina (ATOPICA™), pero es cara y tiene una lenta aparición de la eficacia. Además, existen problemas de tolerancia GI con ATOPICA™. Los compuestos de la presente invención son inhibidores de JAK con una eficacia selectiva contra JAK3. Se espera que estos compuestos proporcionen una alternativa al uso de esteroides y proporcionen la curación del prurito y la inflamación crónica que podría persistir en la dermatitis atópica o que podría regresar después de la desaparición del agente alérgeno o causante, tal como pulgas en la dermatitis alérgica por pulgas.

45 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una forma farmacéuticamente aceptable ya sea solos o en combinación con uno o más agentes adicionales que modulan el sistema inmunitario de un mamífero o con agentes antiinflamatorios. Estos agentes pueden incluir, pero sin limitación, ciclosporina A (por ejemplo, Sandimmune™ o Neoral™, rapamicina, FK-506 (tacrolimus), leflunomida, desoxipergualina, micofenolato (por ejemplo, Cellcept™, azatioprina (por ejemplo, Imuran™), daclizumab (por ejemplo, Zenapax™), OKT3 (por ejemplo, Orthocolone™), AtGam™, aspirina, acetaminofeno, ibuprofeno, naproxeno, piroxicam y esteroides antiinflamatorios (por ejemplo, prednisolona o dexametasona), IFN-beta, teriflunomida, Laquinimod, acetato de glatiramer, dimetilfumarato, rituximab, fingolimod, natalizumab, alemtuzumab, mitoxantrona. Sulfasalazina (azulfidina),

Mesalamina (Apriso, Asacol, Lialda, otros), balsalazida (Colazal) y olsalazina (Dipentum), y mercaptopurina (Purinethol), antibióticos (fármacos antimicrobianos, por ejemplo, Metronidazol, ciprofloxacina), Ustekinumab y vedolizumab. Estos agentes pueden administrarse como parte de una forma de dosificación o de formas de dosificación separadas, a través de la misma ruta de administración u otras diferentes y con una pauta posológica igual o diferente, de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional conocida por los expertos en la materia.

Por consiguiente, la invención proporciona procedimientos de tratamiento o prevención de una enfermedad, afección o trastorno asociado con JAK en un sujeto, tal como un ser humano o un mamífero no humano, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos descritos en el presente documento al sujeto. Los sujetos adecuados que pueden tratarse incluyen animales domésticos o silvestres, animales de compañía, tales como perros, gatos, caballos y similares; ganado, incluyendo vacas y otros rumiantes, cerdos, aves de corral, conejos y similares; primates, por ejemplo, monos, tales como monos rhesus y cinomolgos (también conocidos como monos cangrejeros o de cola larga), titíes, tamarinos, chimpancés, macacos y similares; y roedores, tales como ratas, ratones, jerbos, cobayas y similares. En una realización, el compuesto se administra en una forma farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otra realización proporciona un procedimiento para inhibir de manera selectiva una enzima JAK3, que incluye poner en contacto la enzima JAK con una cantidad no terapéutica o una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos enseñados en el presente documento. Dichos procedimientos pueden efectuarse *in vivo* o *in vitro*. El contacto *in vitro* puede implicar un ensayo de exploración para determinar la eficacia de los uno o más compuestos contra una enzima seleccionada a diversas cantidades o concentraciones. El contacto *in vivo* con una cantidad terapéuticamente eficaz de los uno o más compuestos puede implicar el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección o profilaxis descrita del rechazo al trasplante de órgano en el animal en el que tiene lugar el contacto. También puede determinarse o medirse el efecto de los uno o más compuestos en la enzima JAK y/o el animal hospedador. Los procedimientos para determinar la actividad de JAK incluyen aquellos descritos en los ejemplos, así como aquellos desvelados en los documentos WO99/65908, WO 99/65909, WO01/42246, WO02/00661, WO02/096909, WO2004/046112 y WO2007/012953.

Síntesis química

Los siguientes esquemas y descripciones escritas proporcionan detalles generales con respecto a la preparación de los compuestos de la invención. Será evidente para los expertos en la materia que los grupos funcionales sensibles (PG) pueden necesitar protección y desprotección durante la síntesis de un compuesto de la invención. La protección y la desprotección puede conseguirse mediante procedimientos convencionales, como se ha descrito, por ejemplo, en *Protective Groups in Organic Synthesis* de T. W. Greene y P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons Inc. (1999), y referencias en el mismo.

Existen muchos procedimientos para la preparación de tales compuestos, que son bien conocidos por los expertos en la materia y han sido descritos en textos tales como *Advanced Organic Chemistry* de J. March, John Wiley & Sons (1985). Se observa que determinados compuestos de la invención pueden obtenerse mediante transformaciones de grupos funcionales en una etapa tardía de la síntesis. Tales transformaciones de grupos funcionales pueden incluir una etapa o etapas múltiples, por ejemplo, reducción de un éster a un alcohol, reoxidación a un aldehído, adición de un reactivo de organomagnesio para formar un alcohol secundario, reoxidación a una cetona y, finalmente, adición de un reactivo de organomagnesio para producir un alcohol terciario. Los intermedios y compuestos se nombraron usando la estructura para conversor de nombre ChemDraw11 (CambridgeSoft™) o ACD Labs Name Software v12. La inclusión de un modificador rac-(o racémico) indica que el material es racémico. Cuando se incluye rac-(o racémico) con indicaciones R,S esto pretende indicar la estereoquímica relativa, sin embargo, en ausencia de la notación rac-(o racémico), la estereoquímica absoluta de los compuestos es conocida. En algunos casos, la notación rac-(o racémico) indica la estereoquímica de un fragmento del compuesto, mientras que la designación R,S indica estereoquímica absoluta de otra porción. Para casos en los que se preparan racematos en sus enantiómeros constituyentes, la estereoquímica absoluta se asigna arbitrariamente, a menos que se indique otra cosa.

Al ejecutar la síntesis de los compuestos de la invención, un experto en la materia reconocerá la necesidad de muestrear y analizar mezclas de reacción antes del tratamiento para controlar el progreso de las reacciones y decidir si la reacción debe continuar o si está lista para ser procesada para obtener el producto deseado. Los procedimientos comunes para analizar mezclas de reacción incluyen cromatografía en capa fina (TLC), cromatografía líquida/espectroscopía de masas (CLEM) y resonancia magnética nuclear (RMN).

Un experto en la materia también reconocerá que los compuestos de la invención se pueden preparar como mezclas de diastereómeros o isómeros geométricos (por ejemplo, sustitución *cis* y *trans* en un anillo cicloalcano). Estos isómeros pueden separarse mediante técnicas cromatográficas convencionales, tales como cromatografía de fase normal sobre gel de sílice, cromatografía líquida a alta presión preparativa de fase inversa o cromatografía o cromatografía de fluidos supercríticos. Un experto en la materia también reconocerá que algunos compuestos de la invención son quirales y, por lo tanto, pueden prepararse como mezclas racémicas o escalonadas de enantiómeros. Están disponibles diversos procedimientos y son bien conocidos por los expertos en la materia para la separación de enantiómeros. Un procedimiento preferido para los enantiómeros de separación de rutina es la cromatografía de

fluidos supercríticos que emplea una fase estacionaria quirral.

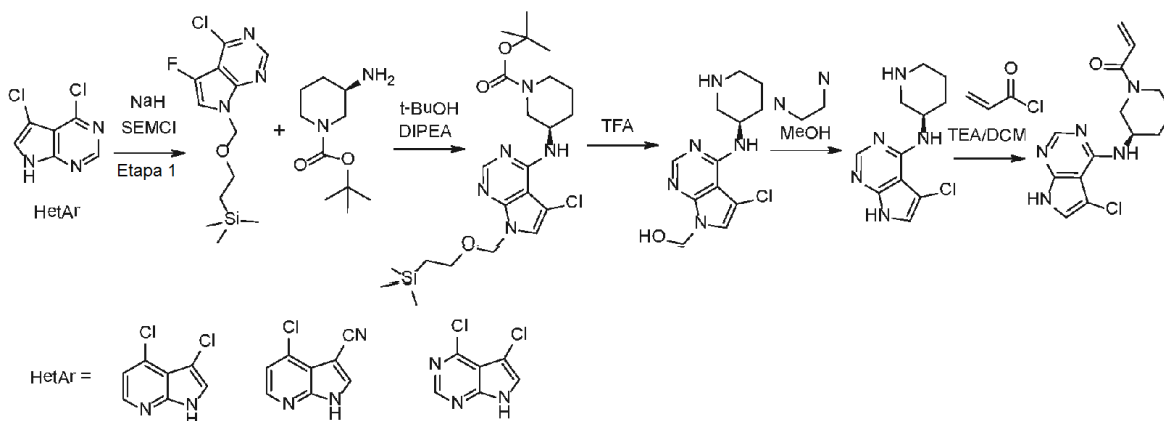
SECCIÓN EXPERIMENTAL

Excepto en donde se indique otra cosa, las reacciones se ejecutaron en una atmósfera de nitrógeno. Se realizó cromatografía sobre gel de sílice usando gel del sílice malla 250-400 (0,037-0,058 mm) usando nitrógeno presurizado (~10-15 psi/69-103 kPa) para conducir el disolvente a través de la columna ("cromatografía ultrarrápida"). Donde se indica, las soluciones y mezclas de reacción se concentraron por evaporación rotatoria al vacío.

Ejemplo 1: (R)-1-(3-((3-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona.

Ejemplo 2: (R)-4-((1-acriolilpiperidin-3-il)amino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonitrilo.

Ejemplo 3: (R)-1-(3-((5-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona.



Etapa 1. Se disolvieron monómeros de haluro (300 μ mol), DMF anhidra (10 ml/mmol, 3 ml) en una atmósfera de argón. Se añadió NaH (suspensión al 60 % en aceite mineral, 2 equiv., 600 μ mol, ~30 mg) a 0 °C en cada vial de reacción. Cada vial de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió gota a gota cloruro de SEM (2 equiv, 600 μ mol, 106 μ l) a la mezcla de reacción y se continuó agitando a 25 °C durante 16 h. La finalización de la reacción se controló por CLEM/TLC y los disolventes se retiraron usando un explorador térmico (1 h, 5 torr, (0,66 kPa) y 45 °C). El residuo se purificó por cromatografía en columna usando acetato de etilo al 5-10 %-hexano como eluyente. Para cada monómero, el rendimiento estuvo en torno al 75-80 %.

Etapa 2. Se preparó la matriz de amina (solución 0,2 M) en tolueno anhidro (solución A). Se preparó una solución 0,3 M de monómeros de haluro protegidos con SEM en tolueno anhidro (solución B). Se añadió un ml de solución A (1 equiv, 200 μ mol), seguido de 1 ml de solución B (1,5 equiv, 300 μ mol) en cada vial de reacción en una condición de purga con argón. Se añadió t-BuONa anhidro (3 equiv, 600 μ mol, ~60 mg) en cada vial de reacción. Se dispensó Pd₂(dba)₃ (0,03 equiv, 6 μ mol, ~6 mg) en un flujo de argón, seguido de BINAP (0,06 equiv, 12 μ mol, ~7,5 mg). Cada vial de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h. La reacción se comprobó por CLEM. La mezcla de reacción se filtró y el disolvente se evaporó en un explorador térmico (1 h, 0,67 kPa (5 torr) y 45 °C)

Etapa 2. (Conjunto de 2 monómeros) Se preparó la matriz de amina (solución 0,2 M) en t-BuOH (solución A). Se preparó una solución 0,3 M de monómeros de haluro protegidos con SEM en t-BuOH se preparó (solución B). Se añadió un ml de solución A (1 equiv, 200 μ mol), seguido de 1 ml de solución B (1,5 equiv, 300 μ mol) en cada vial de reacción. Se dispensaron 103 μ l (3 equiv, 600 μ mol) de DIPEA en cada vial. Los viales de reacción se agitaron durante 16 h a 80 °C. La reacción se comprobó por CLEM. El disolvente se evaporó en un explorador térmico (1 h, 0,67 kPa (5 torr) y 45 °C)

Etapa 3 y 4 (desprotección de Boc y desprotección de Sem) Cada residuo de la etapa 2 se trató con 2 ml de TFA a 25 °C durante 4 h. Se realizó control por CLEM para comprobar la conversión completa en el derivado de hidroxil metilo intermedio. Después de la finalización de la reacción, los disolventes se evaporaron usando un explorador térmico (1 h, 5 torr (0,66 kPa), y 45 °C) y se destilaron azeotrópicamente con tolueno para retirar trazas de TFA (1 h, 5 torr (0,66 kPa) y 45 °C). Cada residuo se disolvió en 2 ml de MeOH y se añadieron ~70 μ l de etilendiamina en cada vial de reacción y se agitaron de nuevo durante 16 h a 25 °C. Las reacciones se comprobaron por CL-EM. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en 5 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua (2 ml) y salmuera (2 ml). El extracto orgánico se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida.

Etapa 5 (Reac. con cloruro de acrilóilo) Todos los cálculos se realizaron a una escala de 100 μ mol en la etapa final. Cada residuo de la etapa 4 se disolvió en THF anhidro (1 ml) en una atmósfera de argón. Se añadieron 200 μ mol (2

equiv, 28 μ l) de TEA a cada mezcla de reacción. Las mezclas de reacción se enfriaron a 0 °C y se añadió lentamente una solución de 0,5 equiv de cloruro de acrilóilo en THF (4 μ l en 500 μ l de THF) manteniendo la condición de refrigeración con hielo durante la adición. Después de agitar durante 10 min a 0 °C, el disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en 1 ml de DMSO. Se diluyeron 10 μ l de la solución de DMSO a 200 μ l con DMSO para análisis de QC y la cantidad restante se sometió a purificación por HPLC prep. Purificación en Xterra® RP18 (19 x 250 mm, 10 μ , H₂O (NH₄OAc 10 mM): CH₃CN).

Ejemplo	CL/EM
1	305,7
2	296,3
3	306,7

Ejemplo 4: 1-((3S,4S)-3-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-fluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona.

10 Etapa 1. 4-Fluoro-3-((7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de (3S,4S)-bencilo. A una solución de 4-cloro-7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (140 mg, 0,354 mmol) y fluoruro de cesio (430 mg, 2,83 mmol) en DMSO (2,0 ml) se añadió 3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de (3S,4S)-bencilo (preparado como se describe en el documento WO2010016005) (100 mg, 0,346 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 9 horas. La CLEM mostró que la 4-cloro-7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina se había consumido por completo. La mezcla de reacción se diluyó con una mezcla 1:1 de DCM/agua (200 ml). La fase orgánica se extrajo y la fase acuosa se extrajo de nuevo con DCM (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para producir un producto en bruto, que se cargó en seco con Celite® en una columna Silicicle 25 g HP y se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal (EtOAc al 0-75 %/heptanos a lo largo de 15 volúmenes de columna) para proporcionar 4-fluoro-3-((7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de (3S,4S)-bencilo (149,6 mg, 69 %) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,74 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39-7,18 (m, 15 H), 7,09-7,05 (m, 5H), 6,84 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,84-4,64 (m, 2H), 4,35 -4,24 (m, 1H), 4,15 -4,05 (m, 1H), 3,95 - 3,85 (m, 1H), 2,25 - 2,13 (m, 1H), 1,70 - 1,58 (m, 1H).

25 Etapa 2. N-((3S,4S)-4-Fluoropiperidin-3-il)-7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina
En un frasco de hidrogenación seco, se añadió Pd al 10 %/C (65 mg) en una atmósfera de nitrógeno. Después, se añadió una solución de 4-fluoro-3-((7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de (3S,4S)-bencilo (150 mg, 0,245 mmol) en etanol anhidro (5,0 ml) y la mezcla resultante se hidrogenó en una atmósfera de 0,34 MPa (50 psi) de H₂ a temperatura ambiente durante 3 horas. La CLEM mostró que el material de partida se había consumido por completo. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho fino de Celite® y la torta de filtro se lavó con etanol. El filtrado combinado se evaporó, se destiló azeotrópicamente con tolueno (5 x) a 75 °C para proporcionar el compuesto N-((3S,4S)-4-fluoropiperidin-3-il)-7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (104 mg, 89 %) en forma de un sólido incoloro, que se usó directamente sin más purificación en la etapa siguiente.

35 Etapa 3. 1-((3S,4S)-4-Fluoro-3-((7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. A una solución de N-((3S,4S)-4-fluoropiperidin-3-il)-7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (102 mg, 0,214 mmol) en d-CHCl₃ anhidro (5,0 ml) se añadió base de Hunig (0,2 ml, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 2 °C, después se trató, gota a gota, con una solución de cloruro acrílico (0,017 ml, 0,214 mmol) en d-CHCl₃ anhidro (1,0 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y después de 30 minutos, la CLEM mostró que el compuesto N-((3S,4S)-4-fluoropiperidin-3-il)-7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina se había consumido por completo. La mezcla de reacción se enfrió a 2 °C y se inactivó con bicarbonato sódico acuoso al 10 % (5 ml). La fase orgánica se extrajo y la fase acuosa se extrajo de nuevo con cloroformo (2 x 2 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para producir un producto en bruto, que se cargó en seco con Celite® en una columna Silicicle 12 g HP y se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal (EtOAc al 50-80 %/heptanos a lo largo de 10 volúmenes de columna) para proporcionar 1-((3S,4S)-4-fluoro-3-((7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (79,0 mg, 69 %) en forma de un sólido incoloro. CLEM (M+H) 532,64.

45 Etapa 4. Preparación de 1-((3S,4S)-3-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-fluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. Una solución de 1-((3S,4S)-4-fluoro-3-((7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (79,0 mg, 0,150 mmol) en ácido trifluoroacético (1,15 ml) se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se cargó en seco con Celite® en una columna Silicicle® 12 g HP y se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal (MeOH al 0-20 %/DCM a lo largo de 10 volúmenes de columna) para proporcionar 1-((3S,4S)-3-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-fluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (37,6 mg, 87 %) en forma de un sólido incoloro. CLEM (M+H) 290,48. HPLC 1,330 min. RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,20 (s, 1H), 7,23-7,10 (m, 1H), 6,90-6,62 (m, 2H), 6,21 (t, J = 20 Hz, 1H), 5,82-5,66 (m, 1H), 4,93 - 4,71 (m, 1H), 4,62 - 4,03 (m, 3H), 3,44 - 3,04 (m, 2H), 2,36 -2,24 (m, 1H), 1,89-1,74 (m, 1H).

Ejemplo 5: 1-((2S,5R)-5-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona.

- Etapa 1. (6-Metilpiridin-3-il)carbamato de *tert*-butilo. A una solución de 6-metilpiridin-3-amina (25 g, 231. mmol) en EtOH (100 ml) a 0 °C se añadió gota a gota, lentamente (Boc)₂O (55,5 g, 298 mmol). Después de la adición, la solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La TLC (éter de petróleo/EtOAc, 2:1) mostró que la 6-metilpiridin-3-amina se había consumido por completo. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtro se lavó con EtOH (30 ml x 3). El filtrado combinado se concentró al vacío para proporcionar un residuo de color amarillo, que se purificó por cromatografía (éter de petróleo/EtOAc, de 4:1 a 1:1) para dar (6-metilpiridin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (32,5 g, 67,4 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 8,30 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,86 (s a, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,57 (s a, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,51 (s, 9H)
- Etapa 2. *rac-cis/trans*-(6-metilpiperidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo. En un frasco de hidrogenación seco, se añadió PtO₂ (2,5 g) en una atmósfera de Ar. Después, se añadió una solución de (6-metilpiridin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (33 g, 158,5 mmol) en HOAc (300 ml) y la mezcla resultante se hidrogenó en una atmósfera de 0,38 MPa (55 psi) de H₂ a 50 °C durante 30 horas. La TLC (éter de petróleo/EtOAc, 2:1) mostró que el material de partida se había consumido por completo. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtro se lavó con MeOH (50 ml x 2). El filtrado combinado se evaporó para dar (6-metilpiperidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (34 g, 100 %) en forma de un aceite de color amarillo (~2:1 *cis/trans*), que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL/EM (M+H) 215,2. Etapa 3. *rac-cis/trans*-5-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo. A una solución agitada de (6-metilpiperidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (27,0 g, 126 mmol) y NaHCO₃ (74,2 g, 883 mmol) en THF (350 ml)/H₂O (350 ml) se añadió gota a gota CbzCl (32,17 g, 189 mmol) a temperatura ambiente. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. TLC (CH₂Cl₂/MeOH, 10:1) mostró que el material de partida se había consumido por completo. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (300 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó adicionalmente por cromatografía (EP/AE, 30:1-10:1) para dar *rac-cis/trans* 5-((*tert*-butoxi-carbonil)amino)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (44,0 g, 100 %) en forma de un aceite incoloro. (La RMN ¹H mostró ~1 mol de BnOH). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,35 - 7,19 (m, 9 H), 5,14 - 4,99 (m, 2H), 4,82 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,67 - 4,59 (m, 2H), 4,48 - 4,28 (m, 2H), 4,17 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 3,97 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 3,73 (s a, 1H), 3,39 (s a, 1H), 3,02 (d, *J* = 14,1 Hz, 1H), 2,49 (t, *J* = 12,0 Hz, 1H), 1,89 - 1,59 (m, 3H), 1,48 (dd, *J* = 1,5, 13,8 Hz, 1H), 1,39 - 1,32 (m, 8H), 1,11 - 1,01 (m, 3H).
- Etapa 4. *rac*-(2S,5R)-5-((*tert*-Butoxicarbonil)amino)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo y *rac*-(2S,5S)-5-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo. El *rac-cis/trans* 5-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (44 g) se separó mediante SFC quiral para dar *rac-cis*-(2S,5R)-5-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (Pico 2, 24,5 g, 55,68 %) y *rac-trans* -(2S,5S)-5-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (Pico 1, 12,3 g, 27,95 %). El Pico 2, material *cis* se llevó a retirada de Boc. Columna SFC prep.: ChiralCel OD 300 mm x 50 mm, 10 μm; Fase móvil: A: CO₂ supercrítico, B: IPA (NH₃H₂O al 0,1 %), A:B = 85:15 a 180 ml/min; Temp. de la Columna: 38 °C; Presión de la boquilla: 100 bar; Temp. de la boquilla: 60 °C; Temp. del evaporador: 20 °C; Temp. de compensador: 25 °C; Longitud de onda: 220 nm Pico 1 (*trans*): RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,44 - 7,28 (m, 5H), 5,23 - 5,06 (m, 2H), 4,55 - 4,35 (m, 2H), 4,25 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,58 - 3,25 (m, 1H), 2,58 (t, *J* = 12,0 Hz, 1H), 1,87 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 1,82 - 1,69 (m, 2H), 1,56 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 1,50 - 1,36 (m, 9H), 1,21 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). Pico 2 (*cis*): RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42 - 7,29 (m, 5H), 5,20 - 5,08 (m, 2H), 4,89 (s a, 1H), 4,47 (s a, 1H), 4,05 (d, *J* = 14,1 Hz, 1H), 3,81 (s a, 1H), 3,11 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 1,93 - 1,68 (m, 4H), 1,43 (s, 9H), 1,20 - 1,13 (m, 3H).
- Etapa 5. (2S,5R)-5-Amino-2-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo *racémico*. A una solución de *rac-cis* -(2S,5R)-5-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (pico 2, 40,0 g, 115,6 mmol) en CH₂Cl₂ (60 ml) a 0 °C se añadió gota a gota (HCl (g) 4 M/dioxano (200 ml)). Después de la adición, la solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La TLC (éter de petróleo/EtOAc, 2:1) mostró que el material de partida se había consumido por completo. La mezcla de reacción se concentró para dar (2S,5R)-5-amino-2-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo *racémico* (31,0 g, 94,8 %) en forma de un sólido de color blanco (sal de HCl). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,37 (s a, 3H), 7,24 - 7,49 (m, 5H), 5,09 (s, 2H), 4,32 (m, 1H), 4,16 (d, *J* = 8,28Hz, 1H), 3,00 (s a, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,11 (d, *J* = 7,03Hz, 3H).
- Etapa 6. (2S,5R)-5-((2-Cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo *racémico*. Una mezcla de 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (21,8 g, 0,116 mol), DIPEA (67,7 g, 0,525 mol) y (2S,5R)-5-amino-2-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo *racémico* (30 g, 0,105 mol) en *n*-BuOH (300 ml) se calentó a 140 °C durante una noche. La CL-EM indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a sequedad; el residuo se repartió con EtOAc (500 ml) y agua (500 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el producto en bruto, que se trituroó con MTBE para dar (2S,5R)-5-((2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo *racémico* (36 g, 86 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,70 (s a, 1H), 7,71 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,46 - 7,25 (m, 5H), 7,10 (s a, 1H), 6,56 (s a, 1H), 5,18 - 5,00 (m, 2H), 4,38 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,16 (s a, 1H), 4,03 (c, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,76 (t, *J* = 11,8 Hz, 1H), 1,87 - 1,68 (m, 2H), 1,63 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 1,19 - 1,12 (m, 3H).

Etapa 7. rac-N-((3R,6S)-6-Metilpiperidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina.

En un frasco de hidrogenación seco, se añadió Pd seco al 10 %/C (7 g) en una atmósfera de Ar. Posteriormente, se añadió una solución de (2S,5R)-5-((2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo racémico (36 g, 0,09 mol) en MeOH (1500 ml) y THF (250 ml) y la mezcla resultante se agitó en un aparato Parr (0,31 MPa (45 psi) de H₂ a 25 °C durante 48 horas). La CL-EM indicó que el Cbz se había retirado por completo, pero quedó ~30 % de cloruro. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se sometió de nuevo a las condiciones de reacción con 5 g de Pd seco al 10 %/C en una atmósfera de 0,34 MPa (50 psi) de H₂ a 45 °C durante 12 h. La CL-EM mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite® y la torta se lavó con MeOH tres veces. Los filtrados combinados se concentraron para dar rac-N-((3R,6S)-6-metilpiperidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (23 g, 94,6 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,53 (s a, 1H), 8,11 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 6,5, 18,6 Hz, 1H), 7,10 (s a, 1H), 6,90 - 6,73 (m, 1H), 6,59 - 6,52 (m, 1H), 6,10 (dd, J = 1,5, 17,1 Hz, 1H), 5,68 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,86 - 4,51 (m, 1H), 4,41 - 3,97 (m, 2H), 3,02 - 2,55 (m, 1H), 1,89 - 1,59 (m, 3H), 1,28 - 1,10 (m, 3H).

Etapa 8. rac-1-((2S,5R)-5-((7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. A una solución agitada de sal de HCl de rac-N-((3R,6S)-6-metilpiperidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (5,00 g, 18,5 mmol) en THF (250 ml) y una solución ac. saturada de NaHCO₃ (250 ml) se añadió cuidadosamente gota a gota cloruro de acrililo (2,02 g, 22,2 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 4 horas. La TLC (DCM/MeOH/NH₄OH, 10:1:1) mostró que la rac-N-((3R,6S)-6-metilpiperidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina se había consumido por completo. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (125 ml) y se extrajo con EtOAc (125 ml x 3); la fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Los componentes más volátiles se retiraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH, 10:1) para dar un producto en bruto. El producto se trituró con EtOAc (150 ml) y se filtró para dar rac-1-((2S,5R)-5-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (2,0 g, rendimiento del 38 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,53 (s a, 1H), 8,12 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 6,8, 18,8 Hz, 1H), 7,10 (s a, 1H), 6,89-6,71 (m, 1H), 6,56 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,10 (dd, J = 2,1, 16,7 Hz, 1H), 5,72-5,61 (m, 1H), 4,81 (s a, 0,5H), 4,56 (d, J = 10,3 Hz, 0,5H), 4,37 (s a, 0,5H), 4,20 - 3,95 (m, 1,5H), 2,96 (t, J = 11,9 Hz, 0,5H), 2,60 (t, J = 12,0 Hz, 0,5H), 1,92 - 1,59 (m, 4H), 1,30 - 1,07 (m, 3H).

Etapa 9. Preparación de (+)-1-((2R,5S)-5-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (pico 1) y (-)-1-((2S,5R)-5-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (pico 2). El compuesto racémico: rac-1-((2S,5R)-5-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (de la Etapa 8) se purificó por SFC quiral para dar enantiómeros puros. El pico 1 (4,63 g, +) y el pico 2 (4,42 g, -), condiciones de SFC: Columna: ChiralPak IC (300 mm x 50 mm, 10 μm); Fase móvil: etanol al 40 % (NH₃ al 0,05 % en H₂O) en CO₂; Caudal: 200 ml/min; longitud de onda: 220 nm.

La estereoquímica absoluta se asignó a base de análisis cristalográfico de rayos X.

Pico 1: (+) 1-((2R,5S)-5-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,53 (s a, 1H), 8,12 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 6,8, 18,8 Hz, 1H), 7,10 (s a, 1H), 6,89 - 6,71 (m, 1H), 6,56 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,10 (dd, J = 2,1, 16,7 Hz, 1H), 5,72-5,61 (m, 1H), 4,81 (s a, 0,5H), 4,56 (d, J = 10,3 Hz, 0,5H), 4,37 (s a, 0,5H), 4,20 - 3,95 (m, 1,5H), 2,96 (t, J = 11,9 Hz, 0,5H), 2,60 (t, J = 12,0 Hz, 0,5H), 1,92 - 1,59 (m, 4H), 1,30 - 1,07 (m, 3H). CL/EM (M+H) 286,2. OR [α]_D²⁰ = +0,34 (c = 0,6, MeOH).

Pico 2: (-) 1-((2S,5R)-5-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,53 (s a, 1H), 8,12 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 6,8, 18,8 Hz, 1H), 7,10 (s a, 1H), 6,89 - 6,71 (m, 1H), 6,56 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,10 (dd, J = 2,1, 16,7 Hz, 1H), 5,72-5,61 (m, 1H), 4,81 (s a, 0,5H), 4,56 (d, J = 10,3 Hz, 0,5H), 4,37 (s a, 0,5H), 4,20 - 3,95 (m, 1,5H), 2,96 (t, J = 11,9 Hz, 0,5H), 2,60 (t, J = 12,0 Hz, 0,5H), 1,92 - 1,59 (m, 4H), 1,30 - 1,07 (m, 3H). CL/EM (M+H) 286,2. OR [α]_D²⁰ = -0,36 (c = 0,6, MeOH).

45 Ejemplo 6: (3R,5R)-5-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-1-acriloilpiperidin-3-carbonitrilo.

Etapa 1. Preparación de N-((3R,5R)-1-bencil-5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)piperidin-3-il)-7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina. A una mezcla de 4-cloro-7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (16,3 g, 41,18 mmol) y el compuesto (3R,5R)-1-bencil-5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)piperidin-3-amina (preparada como se describe en Eur. J. Org. Chem. 2012, 10, 2023. (12 g, 37,44 mmol)) en n-BuOH (250 ml) a ta se añadió DIPEA (14,5 g, 112,32 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 3 días. La TLC (DCM/MeOH, 10:1) mostró que la mayoría de la amina se había consumido. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a sequedad mediante una bomba de aceite a 45 °C; el residuo se repartió con EtOAc (800 ml) y agua (500 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía (EtOAc/PE del 0 % al 30 %) para dar N-((3R,5R)-1-bencil-5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)piperidin-3-il)-7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (15 g, 65 %) en forma de un sólido de color amarillo. CL/EM (M+H) 679,4. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ -0,03 (d, J = 2,01 Hz, 6 H), 0,82 (s, 9 H), 1,50 (d, J = 12,55 Hz, 1H), 2,31 (d, J = 11,54 Hz, 2 H), 2,74 (d, J = 12,55 Hz, 1H), 2,96 (s a, 1H), 3,40 - 3,73 (m, 2 H), 3,99 (s a, 1H), 4,50 (s a, 1H), 5,58 (s a, 1H), 6,32 (d, J = 4,02 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 3,51 Hz, 1H), 7,13 - 7,38 (m, 20 H), 8,00 (s, 1H).

Etapa 2. (3R,5R)-3-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)-5-((7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. En un frasco de hidrogenación seco, se añadió Pd seco al 10 %/C (1,5 g). Después, se añadió una

- solución de N-((3R,5R)-1-bencil-5-((tercbutildimetilsilil)oxi)piperidin-3-il)-7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (14,8 g, 21,76 mmol) y (Boc)₂O (5,22 g, 23,94 mmol) en MeOH (300 ml) y la mezcla resultante se hidrogenó en una atmósfera de 0,34 MPa (50 psi) de H₂ a 40 °C durante 12 horas. La TLC (EP/EtOAc 4:1) mostró que la reacción estaba completa. La solución de reacción se filtró a través de una capa de Celite® y la torta se lavó con MeOH tres veces. El filtrado combinado se concentró para dar (3R,5R)-3-((tercbutildimetilsilil)oxi)-5-((7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (14,8 g, ~100 %) en forma de un sólido de color amarillo, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,06 (s a, 6 H), 0,72 - 0,94 (m, 9 H), 1,16 - 1,43 (m, 4 H), 1,49 (s a, 9 H), 1,57 - 2,40 (m, 3 H), 2,93 - 3,13 (m, 1H), 3,37 - 4,01 (m, 3 H), 4,45 (s a, 1H), 4,72 - 5,38 (m, 1H), 6,30 (s a, 1H), 6,90 (s a, 1 H), 7,08 - 7,36 (m, 16 H), 8,01 (s, 1H).
- 5 Etapa 3. (3R,5R)-3-Hidroxi-5-((7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución de (3R,5R)-3-((tercbutildimetilsilil)oxi)-5-((7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (15 g, 21,74 mmol) en THF anhidro (300 ml) se añadió n-Bu₄NF (11,38 g, 43,47 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante una noche. La TLC (EP/EtOAc 4:1) indicó que la reacción estaba completa. La solución de reacción se diluyó con agua (300 ml) y después se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, que después de concentración, dieron (3R,5R)-3-hidroxi-5-((7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (14,6 g, ~100 %), que se usó directamente sin más purificación en la etapa siguiente. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,01 (s, 1H), 7,37 - 7,08 (m, 17H), 6,91 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,30 (s a, 1H), 4,48 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,05 (s a, 1H), 3,83 - 3,51 (m, 4H), 3,23 (s a, 1H), 1,58 - 1,29 (m, 10H).
- 10 Etapa 4. (R)-3-Oxo-5-((7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución del compuesto (3R,5R)-3-hidroxi-5-((7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,0 g, 8,68 mmol) en DCM (100 ml) se añadió peryodinato de Dess-Martin (4,0 g, 9,55 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La TLC (DCM/MeOH, 10:1) mostró que el material de partida se había consumido por completo. La mezcla de reacción se concentró para dar el producto en bruto (7,8 g) en forma de un sólido de color amarillo, que se purificó por HPLC prep. para dar (R)-3-oxo-5-((7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,7 g, 74 %) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (M+H) = 574,3. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,24 (s, 9 H), 2,20 - 2,45 (m, 2 H), 3,04 - 3,36 (m, 2 H), 3,92 - 4,27 (m, 3 H), 6,88 - 7,46 (m, 16 H), 8,29 - 8,57 (m, 2 H), 10,46 - 10,71 (m, 1H).
- 15 Etapa 5. (5R)-3-Ciano-5-((7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (mezcla de isómeros). A una mezcla de (R)-3-oxo-5-((7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,0 g, 1,74 mmol) y TOSMIC (693,7 mg, 3,83 mmol) en DME (30 ml) a 0 °C se añadió en porciones t-BuOK (624,4 mg, 5,58 mmol) y EtOH (176,3 mg, 3,83 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La TLC (DCM/MeOH, 10:1) mostró que la reacción estaba completa. La solución de reacción se filtró y el filtrado se concentró a sequedad y se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/EtOAc, 2:1) para proporcionar (5R)-5-((7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-3-carbonitrilo (mezcla de isómeros, 200 mg, 20 %) en forma de un sólido de color amarillo. CL/EM (M+H) 585,3.
- 20 Etapa 6. Preparación de (5R)-5-((7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-3-carbonitrilo (mezcla de isómeros). A una solución de (5R)-3-ciano-5-((7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (235 mg, 0,41 mmol) en DCM (1,5 ml) a 0 °C se añadió TFA (229,0 mg, 2,0 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La TLC (éter de petróleo/EtOAc, 1:1) mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar (5R)-5-((7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-3-carbonitrilo (mezcla de isómeros) (235 mg, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo. CL/EM (M+H) 485,0.
- 25 Etapa 7. Preparación de (5R)-1-acriloil-5-((7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-3-carbonitrilo (mezcla de isómeros). A una solución agitada de (5R)-5-((7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-3-carbonitrilo (100 mg, 0,206 mmol) en THF (3 ml): solución ac. de NaHCO₃ (2,5 ml) a 0 °C se añadió gota a gota cloruro de acrilóilo (22,4 mg, 0,247 mmol). Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 horas. La TLC (DCM/MeOH, 20:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar el producto en bruto, que se purificó adicionalmente por TLC preparativa (éter de petróleo/EtOAc, 1:1) para dar (5R)-1-acriloil-5-((7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-3-carbonitrilo e isómero *trans* (80 mg, 72 %) en forma de un sólido de color amarillo. CL/EM (M+H) 539,1.
- 30 Etapa 8. Preparación de (3S,5R)-5-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-1-acriloilpiperidin-3-carbonitrilo y (3R,5R)-5-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-1-acriloilpiperidin-3-carbonitrilo.
- 35 En un matraz de fondo redondo que contenía (5R)-1-acriloil-5-((7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-3-carbonitrilo y el compuesto 5-1 (80 mg, 0,272 mmol) se añadió TFA (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La TLC (éter de petróleo/EtOAc, 1:1) mostró que quedaba un 20 % de material de partida. La reacción se calentó a 30 °C durante 5 h más. La CLEM indicó finalización. La mezcla de reacción se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó adicionalmente por TLC prep. (Éter de petróleo/EtOAc, 1:1) para dar una mezcla de (3S,5R)-5-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-1-acriloilpiperidin-3-carbonitrilo y (3R,5R)-5-
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60

((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-1-acriloilpiperidin-3-carbonitrilo (12 mg, 10 % en 3 etapas) en forma de un sólido de color blanco. La HPLC quiral mostró que era una mezcla de trans/cis, que se purificó adicionalmente por SFC quiral. Después de SFC quiral, se obtuvieron 1,4 mg del pico 1 y 3,3 mg del pico 2. Pico 1: (3S,5R)-5-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-1-acriloil piperidin-3-carbonitrilo y Pico 2: (3R,5R)-5-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-1-acriloilpiperidin-3-carbonitrilo. Condiciones de separación de SFC: Columna: ChiralPak AD (250 mm x 30 mm, 20 µm); Fase móvil: EtOH al 50 % + NH₃/H₂O 80 ml/min; Columna: Chiralpak AD-H, D.I. 250 x 4,6 mm, 5 µm; Fase móvil: etanol (DEA al 0,05 %) en CO₂ del 5 % al 40 %; Caudal: 2,35 ml/min; Longitud de onda: 220 nm; Pico 1: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,16 (s a, 1H), 7,10 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 10,4, 16,7 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,27 (dd, J = 1,8, 16,8 Hz, 1H), 5,80 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,85 - 4,77 (m, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,43 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 4,28 - 4,19 (m, 1H), 3,14 - 2,97 (m, 2H), 2,55 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 2,00 (d, J = 14,6 Hz, 1H). Pico 2: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,20 (s a, 1H), 7,09 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,90 - 6,54 (m, 2H), 6,32 - 6,07 (m, 1H), 5,90 - 5,57 (m, 1H), 4,71 - 4,41 (m, 2H), 4,40 - 4,01 (m, 2H), 3,71 - 3,40 (m, 2H), 2,39 (s a, 1H), 2,17 (d, J = 9,0 Hz, 1H).

Ejemplo 7: 1-((2R,5R)-5-((7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-(hidroximetil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona.

Etapa 1. 5-Aminopicolinato de metilo. A una solución agitada de ácido 5-aminopicolínico (170 g, 1,23 mol) en MeOH (1700 ml) se añadió SOCl₂ (178,6 ml, 2,47 mol) a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 72 h. Después, la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió más cantidad de SOCl₂ (40 ml, 0,55 mol). Después, la mezcla se calentó a reflujo durante 24 h. El exceso de SOCl₂ se retiró a presión reducida y el material en bruto se neutralizó con NaHCO₃ ac. La mezcla se filtró y la torta de filtro se secó a 40-50 °C durante una noche. El sólido se recogió para dar 5-aminopicolinato de metilo (350 g). El filtrado se extrajo adicionalmente con DCM (3 x 2 l). El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a sequedad para proporcionar un compuesto en bruto (200 g). Todos los sólidos se recogieron para dar 5-aminopicolinato de metilo (550 g a partir de 680 g del compuesto, 1, 73 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,12 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 2,8, 8,5 Hz, 1H), 4,24 (s a, 2H), 3,93 (s, 3H).

Etapa 2. 5-((*tert*-Butoxicarbonil)amino)picolinato de metilo. Se disolvió 5-aminopicolinato de metilo (110 g, 0,723 mol) en DCM (2000 ml) a 20 °C en una atmósfera de N₂. A la mezcla de reacción se añadieron Boc-anhídrido (173,6 g, 0,80 mol) y DMAP (8,8 g, 0,0723 mol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 20 h. La TLC (EP/AE, 2:1) mostró que el material de partida se había consumido por completo. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con DCM (4 x 3000 ml). Se añadió H₂O (2000 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida para dar un producto en bruto. El compuesto en bruto se lavó con éter de petróleo (4000 ml) y se agitó durante 1,0 hora. La filtración y la evaporación al vacío proporcionaron 5-((*tert*-butoxicarbonil)amino) picolinato de metilo (750 g a partir de 550 g de 5-aminopicolinato de metilo, 82,3 %) en forma de un sólido de color blanco para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL/EM (M+H) = 253,1.

Etapa 3. (6-(Hidroximetil)piridin-3-il)carbamato de *tert*-butilo. Se suspendió polvo de LAH (36 g, 0,96 mol) en THF seco (1000 ml) en una atmósfera de N₂ y se enfrió a 0 °C. A la mezcla se le añadió lentamente el compuesto 3 (150 g, 0,60 mol) en THF seco (1000 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. La TLC(EP/AE, 1:1) mostró que la reacción estaba completa, y la reacción se interrumpió con la adición gota a gota de THF- agua (9:1, 400 ml), seguido de 90 ml de NaOH acuoso al 15 % y 50 ml de agua a 0 °C, se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente y se filtró a través de una capa de Celite® y después se lavó con THF (4 x 1000 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para dar el material en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EP/AE (2:1~1:2). La fracción deseada se concentró para proporcionar (6-(hidroximetil)piridin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (450 g, 67 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,58 - 9,40 (m, 1H), 8,59 - 8,45 (m, 1H), 7,95 - 7,78 (m, 1H), 7,42 - 7,22 (m, 1H), 5,42 - 5,21 (m, 1H), 4,58 - 4,40 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

Etapa 4. (6-(Hidroximetil)piperidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo. A una solución de (6-(hidroximetil)piridin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (30 g, 0,134 mol) en EtOH (300 ml) y HOAc (20 ml) se añadió PtO₂ (3,0 g, 0,0223 mol) en una atmósfera de N₂. La mezcla se hidrogenó a 65 °C/0,38 MPa (55 psi) de H₂ durante 72 horas. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite® y la torta de filtro se lavó con EtOH (3 x 2000 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para retirar EtOH y HOAc. Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado para ajustar el pH a 6~7 y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 2000 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para dar el producto en bruto, que se trituró con EP/AE (1:1) durante 2 horas y se filtró para dar (6-(hidroximetil)piridin-3-il)carbamato de *tert*-butilo recuperado (90 g, 50 %) en forma de un sólido de color blanco. La fase acuosa se evaporó para retirar la mayoría del agua para dar una mezcla de (6-(hidroximetil)piperidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (90 g, 50 %) en NaHCO₃ ac., que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL/EM (M+H) = 231,2.

Etapa 5. 5-((*tert*-Butoxicarbonil)amino)-2-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de bencilo. A una solución agitada de (6-(hidroximetil)piperidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (45 g, 0,20 mol) en THF (600 ml) y H₂O (300 ml) se añadió NaHCO₃ (33,6 g, 0,40 mol). A esta mezcla se añadió gota a gota Cbz-Cl (41 g, 0,24 mol) a 0 °C y la mezcla resultante se dejó que llegara a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. Se comprobó la TLC (MeOH al 5 % en DCM) para mostrar que el material de partida se había consumido por completo. Los materiales volátiles se retiraron a presión reducida, se añadió agua (500 ml) y la mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 600 ml). Las

fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a sequedad para proporcionar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con DCM/EA (4:1-2:1) para dar 5-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (90 g, 63 %) en forma de una goma.

5 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,37 (s, 5H), 7,05 - 6,76 (m, 1H), 5,20 - 4,99 (m, 2H), 4,89 - 4,67 (m, 1H), 4,24 - 3,92 (m, 2H), 3,62 - 3,40 (m, 2H), 3,34-2,88 (m, 1H), 2,18 - 1,62 (m, 2H), 1,55 - 1,13 (m, 12H).

10 Etapa 6. (2R,5R)-5-((2-Cloro-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-(hidroximetil) piperidin-1-carboxilato de bencilo. En un matraz de fondo redondo se añadió 2,4-dicloro-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (6,03 g, 17,6 mmol), DIPEA (6,8 ml, 2,2 equiv.), 5-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (5,6 g, 1,0 equiv.) y n-butanol (50 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo/agua y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo (2 x EtOAc). Los extractos orgánicos se recogieron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y el disolvente se retiró para dar un aceite, que después de cromatografía (sílice, acetato de etilo/heptanos) dio dos picos principales con masas equivalentes. Pico 1 = 2,5 g (material trans); Pico 2 = 3,3 g (material cis): Pico 1 (trans): (2S,5R)-2-(hidroximetil)-5-((7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de bencilo. CL/EM (M+H) 570,1. RMN ^1H (400 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 1,63 - 1,81 (m, 2 H), 1,99 - 2,18 (m, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 3,19 (d, $J = 12,49$ Hz, 1 H), 3,65 - 3,82 (m, 2 H), 4,16 - 4,48 (m, 4 H), 6,85 (d, $J = 3,90$ Hz, 1 H), 6,90 - 7,20 (m, 5 H), 7,29 - 7,44 (m, 2 H), 7,50 (d, $J = 3,90$ Hz, 1 H), 8,06 (d, $J = 8,20$ Hz, 2 H).

20 Pico 2 (cis): (2R,5R)-5-((2-cloro-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de bencilo. CL/EM (M+H) 570,1. RMN ^1H (400 MHz, MeOH- d_4) δ 1,63 - 2,02 (m, 4 H), 2,42 (s, 3 H), 2,71 - 2,84 (m, 1 H), 3,61 - 3,81 (m, 3 H), 4,30 - 4,41 (m, 2 H), 5,08 - 5,23 (m, 2 H), 6,74 (d, $J = 3,90$ Hz, 1 H), 7,26 - 7,44 (m, 7 H), 7,49 (s, 1 H), 8,03 (d, $J = 8,20$ Hz, 2 H).

25 Etapa 7. (2R,5R)-5-((2-Cloro-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-(hidroximetil) piperidin-1-carboxilato de bencilo y (2S,5S)-5-((2-cloro-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de bencilo. Se preparó *cis*-(2R,5R)-5-((2-cloro-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de bencilo racémico (3,31 g) mediante SFC-Quiral (Lux Cellulose-3, 250 mm x 21,2 mm, 5 μm , CO_2/MeOH , 80 ml/min) para dar dos picos, estereoquímica absoluta se asignó arbitrariamente: pico 1 (1,5 g) (2R, 5R)-5-((2-cloro-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de bencilo. OR $a_{\text{D}}^{20} = -0,10$ ($c = 0,5$, MeOH). Pico 2 (1,5 g) (2S,5S)-5-((2-cloro-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de bencilo. OR $a_{\text{D}}^{20} = +0,12$ ($c = 0,5$, MeOH).

35 Etapa 8. ((2R,5R)-5-((2-Cloro-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-2-il)metanol. En un frasco de hidrogenación Parr se añadió (2R,5R)-5-((2-cloro-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (en 100 ml de EtOH) y $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (1,2 g). La reacción se agitó en un aparato agitador Parr a 0,14 MPa (20 psi) H_2 durante 4 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite® y el disolvente se retiró al vacío para dar ((2R,5R)-5-((2-cloro-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-2-il)metanol (1,73 g, 91 %). CL/EM (M+H) = 436,1. RMN ^1H (400 MHz, MeOH- d_4) δ 1,33 - 1,65 (m, 2 H), 1,84 (dd, $J = 13,07$, 2,93 Hz, 1 H), 2,13 (d, $J = 12,10$ Hz, 1 H), 2,46 (m, 3 H), 2,52 (t, $J = 11,32$ Hz, 1 H), 2,66 - 2,80 (m, 1 H), 3,39 - 3,64 (m, 3 H), 4,21-4,26 (m, 1 H), 6,76 (d, $J = 3,90$ Hz, 1 H), 7,33 - 7,44 (m, 2 H), 7,49 (d, $J = 3,90$ Hz, 1 H), 8,02 (d, $J = 8,20$ Hz, 2 H).

40 Etapa 9. ((2R,5R)-5-((2-Cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-2-il)metanol. En un matraz de fondo redondo que contenía (2R,5R)-5-((2-cloro-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-2-il)metanol (1,1 g, 2,52 mmol) se añadió MeOH (10 ml) y K_2CO_3 (767 mg, 2,2 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se vertió en agua. La mezcla acuosa se extrajo con n-BuOH. Los extractos orgánicos se secaron (Na_2SO_4) y el disolvente se retiró para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía (sílice, DCM/MeOH (10:1, MeOH: NH_4OH)) para dar el producto deseado (610 mg, 86 %). CL/EM (M+H) 282,1. RMN ^1H (400 MHz, MeOH- d_4) δ 1,19 - 1,67 (m, 2 H), 1,84 (dd, $J = 13,07$, 2,93 Hz, 1 H), 2,18 (d, $J = 12,88$ Hz, 1 H), 2,67 (dd, $J = 7,22$, 4,10 Hz, 1 H), 3,40 - 3,61 (m, 3 H), 3,94 - 4,09 (m, 1 H), 4,26 (t, $J = 11,32$ Hz, 1 H), 6,58 (d, $J = 3,51$ Hz, 1 H), 6,95 - 7,06 (m, 1 H).

50 Etapa 10. ((2R,5R)-5-((7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-2-il)metanol. En un matraz de fondo redondo que contenía (2R,5R)-5-((2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-2-il)metanol (202 mg, 0,72 mmol) en etanol (20 ml) se añadió Pd al 10 %/C (100 mg) y formiato amónico (233 mg, 5 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche y después se filtró a través de una capa de Celite®. El disolvente se retiró al vacío para proporcionar ((2R,5R)-5-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-2-il)metanol (110 mg, 62 %). CL/EM (M+H) 248,1. RMN ^1H (400 MHz, MeOH- d_4) δ 1,80 - 2,24 (m, 4 H), 3,35-3,39 (m, 2 H), 3,66 - 3,89 (m, 3 H), 4,49 (t, $J = 4,10$ Hz, 1 H), 6,70 (d, $J = 3,51$ Hz, 1 H), 7,15 (d, $J = 3,51$ Hz, 1 H), 8,11 - 8,28 (m, 1 H).

60 Etapa 11. 1-((2R,5R)-5-((7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-(hidroximetil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. A una solución de ((2R,5R)-5-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-2-il)metanol (172 mg, 0,69 mmol) en DCM/ $\text{CHCl}_3/\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (3:1:0,5 ml) se añadió TEA (0,19 ml, 2,0 equiv.). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Después de 30 min, se añadió gota a gota cloruro de acrilóilo (en DCM, 1 ml). Después de 2 h, la mezcla de reacción se vertió en agua/DCM y las fases se separaron. La fase orgánica se recogió, se secó (Na_2SO_4) y el disolvente se retiró para dar el producto en bruto (224 mg). Una porción del producto en bruto (50 mg) se purificó por

HPLC FI para dar 1-((2R,5R)-5-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-(hidroximetil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (4,4 mg). CL/EM (M+H) 302,2. RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 1,72 - 2,22 (m, 4 H), 2,81 - 2,99 (m, 1 H), 3,65 - 3,85 (m, 2 H), 3,88 - 4,17 (m, 2 H), 4,25 - 4,45 (m, 1 H), 5,80 (d, J = 12,10 Hz, 1 H), 6,26 (d, J = 16,78 Hz, 1 H), 6,80 - 6,99 (m, 2 H), 7,39 (s a, 1 H), 8,21 - 8,40 (m, 1 H).

5 Ejemplo 8: 1-((3aS,7aS)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-6(2H)-il)prop-2-en-1-ona.

Etapa 1. 1H-Pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo. A una solución de 1H-pirrolo[2,3-c]piridina (250 g, 2,12 mol) en CH₃CN (2L) se añadió K₂CO₃ (584 g, 4,23 mol) y DMAP (12,9 g, 0,11 mol). Después de 10 min, se añadió (Boc)₂O (508,7 g, 2,33 mol) durante un periodo de 40 min. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo, 1:1) indicó que el material de partida se había consumido por completo. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad y después se repartió entre EtOAc (4 l) y agua (2 l). La fase orgánica se lavó con salmuera (1 l), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar 1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (830 g, 90 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,3 (s a, 1 H) 8,32 (d, 1 H), 7,65 (s a, 1 H), 7,41-7,39 (m, 1 H), 6,50 (d, 1 H), 1,62 (s, 9 H).

Etapa 2. (3aS,7aR)-Octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo. En un frasco de hidrogenación seco, se añadió PtO₂ (13 g) en una atmósfera de Ar. Se añadió una solución de 1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (135 g, 0,62 mol) en EtOH (3 l) y la mezcla resultante se hidrogenó a 0,34 MPa (50 psi) H₂ a 80 °C durante 48 horas. La TLC (éter de petróleo/EtOAc, 1:1) mostró que el material de partida se había consumido por completo. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para dar (3aS,7aR)-octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (810 g, 96,4 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ 1,27 - 1,43 (m, 9 H), 1,49 - 1,95 (m, 4 H), 2,18 - 2,48 (m, 2 H), 2,53 - 2,77 (m, 2 H), 3,09 (d, J = 5,02 Hz, 1 H), 3,19 - 3,42 (m, 2 H), 3,62 (s a, 1 H).

Etapa 3. (3aR,7aR)-Hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-6(2H)-carboxilato de bencilo. A una solución agitada de (3aS,7aR)-octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (200 g, 0,885 mol) y DIPEA (251 g, 1,95 mol) en DCM (2 l) a 0 °C se añadió gota a gota Cbz-Cl (181 g, 1,06 mol) durante un periodo de 45 min. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La TLC (DCM/MeOH, 10:1) mostró que el material de partida se había consumido por completo. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y después se repartió entre EtOAc (8 l) y agua (3 l); la fase orgánica se lavó con agua (3 l) y salmuera (3 l), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para dar (3aR,7aR)-octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1147 g, 90 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,15 - 1,48 (m, 9 H), 1,51 - 1,65 (m, 1 H), 1,68 - 1,90 (m, 2 H), 2,32 (s a, 1 H), 2,72 (t, J = 11,04 Hz, 1 H), 2,97 (s a, 1 H), 3,13 - 3,56 (m, 3 H), 3,73 (s, 2 H), 3,85 - 4,28 (m, 1 H), 4,91 - 5,14 (m, 2 H), 7,12 - 7,38 (m, 5 H).

Etapa 4, 5 y 6. (3aR,7aR)-Hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-6(2H)-carboxilato de bencilo y (3aS,7aS)-hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-6(2H)-carboxilato de bencilo. A una solución agitada a 0 °C de (3aR,7aR)-octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (280 g, 0,68 mol) en DCM (600 ml) se añadió gota a gota HCl 4 M en dioxano (2,5 l) durante un periodo de 1 hora. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La TLC (éter de petróleo/EtOAc, 2:1) mostró que el material de partida se había consumido por completo. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y después se repartió entre MTBE (6 l) y agua H₂O (4 l), después la fase acuosa se basificó a pH 9-10 y se extrajo con DCM (3 l x 4). Las fases orgánicas combinadas se concentraron para dar rac-(3aR,7aR)-hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-6(2H)-carboxilato de bencilo (687 g, 85 %), que se separó por SFC para dar (3aS,7aS)-hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-6(2H)-carboxilato de bencilo (280 g, 42,2 %) y (3aR,7aR)-hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-6(2H)-carboxilato de bencilo (270, 39,3 %) en forma de un aceite de color amarillo. (El pico 1 fue (3aR,7aR)-hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-6(2H)-carboxilato de bencilo, TR = 9,81; el pico 2 fue (3aS,7aS)-hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-6(2H)-carboxilato de bencilo, TR = 10,63). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,28 - 1,63 (m, 3 H), 1,68 - 1,90 (m, 2 H), 1,97 - 2,09 (m, 1 H), 2,71 - 3,19 (m, 4 H), 3,26 - 3,43 (m, 1 H), 3,55 - 3,77 (m, 2 H), 5,02 (s a, 2 H), 7,10 - 7,35 (m, 5 H). Condiciones de separación: Instrumento: SFC 350; Columna: AS, 250 mm x 50 mm, 10 μm; Fase móvil: A: CO₂ supercrítico, B: EtOH (DEA al 0,05 %), A:B = 65:35 a 240 ml/min; Temp. de la Columna: 38 °C; Presión de la boquilla: 100 bar; Temp. de la boquilla: 60 °C; Temp. del evaporador: 20 °C; Temp. de compensador: 25 °C; Longitud de onda: 220 nm. Etapa 7. (3aS,7aS)-1-(2-Cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-6(2H)-carboxilato de bencilo. Una mezcla de (3aS,7aS)-hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-6(2H)-carboxilato de bencilo, el pico 2 (135 g, 0,52 mol), DIPEA (268 g, 2,1 mol) y 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (88,7 g, 0,47 mol) en n-BuOH (1 l) se calentó a 80 °C durante 3 horas, la TLC (Éter de petróleo/éter, 2:1) mostró que la 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina se había consumido por completo. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a sequedad mediante una bomba de aceite a 45 °C. El residuo se repartió entre DCM (2 l) y agua (1,5 l); la fase orgánica se lavó con agua (1 l) y salmuera (1 l), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar (3aS,7aS)-1-(2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-6(2H)-carboxilato de bencilo (310 g, 80 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,58 - 2,35 (m, 5 H), 2,90 - 3,28 (m, 2 H), 3,58 - 4,07 (m, 3 H), 4,35 (s a, 2 H), 5,16 (s a, 2 H), 6,46 - 6,85 (m, 1 H), 7,12 - 7,57 (m, 6 H), 11,87 (s a, 1 H).

Etapa 8. 4-((3aR,7aS)-Octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina. En un frasco de hidrogenación Parr seco, se añadió Pd/C (12 g) en una atmósfera de Ar. Después, se añadió una solución de (3aS,7aS)-1-(2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-6(2H)-carboxilato de bencilo (62 g, 0,15 mol) en EtOH (1,2 l) y la mezcla resultante se hidrogenó en una atmósfera de 0,34 MPa (50 psi) de H₂ a 65 °C durante 48 horas, la TLC (Éter de petróleo/EtOAc, 1:1) mostró que el material de partida se había consumido por completo; la mezcla de reacción se filtró y la torta de filtro se lavó con MeOH caliente y agua (v/v 1:1, 500 ml x 2); el filtrado combinado se evaporó para dar 4-((3aR,7aS)-octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (190 g, 90 %) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 9. 1-((3aS,7aS)-1-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-6(2H)-il)prop-2-en-1-ona. A una solución de 4-((3aR,7aS)-octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (150 g, 0,54 mol) en NaHCO₃ ac. (150 g, 1,79 mol) en H₂O (1,5 l) a 0 °C se añadió cuidadosamente gota a gota una solución de cloruro de acrililo (53,3 g, 0,59 mol) en MeCN (150 ml). Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La TLC (DCM/MeOH, 5:1) mostró que la 4-((3aR,7aS)-octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina se había consumido por completo. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (500 ml x 4) y las fases orgánicas combinadas se concentraron para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para dar 1-((3aS,7aS)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-6(2H)-il)prop-2-en-1-ona (130 g, 81 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,58 (s, 1H), 8,09-8,07 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,115(s, 1H), 6,82-6,78 (m, 1H), 6,51 (m, 1H), 6,05-6,01 (m, 1H), 5,69-5,85 (m, 1H), 4,69-4,68 (m, 0,5H), 4,27 (s, 1H), 3,90-3,74 (m, 3H), 3,13-3,24 (m, 2H), 2,74-2,71 (m, 0,5H), 2,19-1,74 (m, 4,5 H).

Ejemplo 9: 1-((2S,5R)-5-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-etilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. El 5-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-etilpiperidin-1-carboxilato racémico se preparó usando un procedimiento similar al intermedio de metilo. El intermedio racémico contenía los isómeros *cis* como el componente principal, como fue el caso para el intermedio de metilo. La mezcla racémica se separó en cuatro isómeros ópticamente puros mediante SFC quiral y los dos isómeros *cis* se obtuvieron como picos 3 y 4. Condiciones de separación de SFC preparativa: Columna: Chiralcel OJ- H, 30 x 250 mm; Fase móvil: 95/5 de CO₂/metanol; Caudal: 120 ml/min; Longitud de onda: 210 nm; condición de SFC analítica: Columna: Chiralcel OJ-H, 4,6 x 25 mm; Fase móvil: CO₂ al 5-60%/metanol; Caudal: 3 ml/min; Longitud de onda: 210 nm.

Preparación de análogos finales usando el 5-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-etilpiperidin-1-carboxilato de bencilo enantioméricamente puro, seguido de protocolos similares a otros análogos (véase el Ejemplo 5). Por tanto, se preparó 1-((2S,5R)-5-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-etilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona a partir del pico 3 de la separación quiral del 5-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-etilpiperidin-1-carboxilato racémico. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,51 (s a, 1H), 8,11 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 6,6, 21,4 Hz, 1H), 7,08 (s a, 1H), 6,9 - 6,7 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,10 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,7 - 5,6 (m, 1H), 4,57 (s a, 1H), 4,07 (m, 2H), 2,90 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 1,92 - 1,5 (m, 6H), 0,81 (m, 3H). CLEM (ácido, ejecución de 3 min): TR 0,76 min. CL/EM (M+H) = 300,25.

Ejemplo 10: 1-((3R,5R)-3-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-fluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

Etapa 1. N-((3R,5R)-1-Bencil-5-fluoropiperidin-3-il)-2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina. Una mezcla de (3R,5R)-1-bencil-5-fluoropiperidin-3-amina (preparada como se describe en Eur. J. Org. Chem. 2012, 10, 2023 y Org. Lett. 2011, 13, 4442) (500 mg, 2,4 mmol), DIPEA (1,55 g, 12 mmol) y 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (495 mg, 2,64 mmol) en n-BuOH (35 ml) se calentó a 130-140 °C durante una noche. La CL-EM mostró que la reacción se había completado. La TLC (EP/EtOAc, 1:1) mostró que el material de partida se había consumido por completo y que el producto deseado se había formado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a sequedad al vacío a 45 °C. El residuo se trató con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía para dar N-((3R,5R)-1-bencil-5-fluoropiperidin-3-il)-2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (760 mg, 88,0 %) en forma de un aceite. CL/EM (M+H) 360,2. Etapa 2. N-((3R,5R)-5-Fluoropiperidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina. En un frasco de hidrogenación Parr seco, se añadió Pd seco al 10%/C (160 mg) se añadió en una atmósfera de Ar, seguido de una solución de N-((3R,5R)-1-bencil-5-fluoropiperidin-3-il)-2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (940 mg, 2,61 mmol) en MeOH (30 ml) y THF (6 ml). La mezcla resultante se hidrogenó en una atmósfera de 0,34 MPa (50 psi) de H₂ a 35 °C durante 72 horas. La CL-EM mostró que la mayoría del material de partida se había consumido por completo y que el producto deseado se había formado. La solución de reacción se filtró a través de una capa de Celite® y la torta de filtro se lavó con MeOH tres veces. El filtrado combinado se concentró para dar N-((3R,5R)-5-fluoropiperidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (600 mg, 97,5 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,61 (s a, 1H), 9,50 (s a, 1H), 8,22 - 8,11 (m, 1H), 7,60 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,23 - 7,03 (m, 1H), 6,61 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,32 - 5,13 (m, 1H), 4,80 - 4,64 (m, 1H), 3,32 - 3,24 (m, 1H), 3,22 - 3,12 (m, 1H), 2,84 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 2,32 (s a, 1H), 2,05 - 1,85 (m, 1H), 1,37 - 0,82 (m, 1H).

Etapa 3. 1-((3R,5R)-3-((7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-fluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona.

A una solución agitada de N-((3R,5R)-5-fluoropiperidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (200 mg, 0,85 mmol) en THF (12 ml) y una solución ac. de NaHCO₃ (12 ml) a 0 °C se añadió gota a gota acril-Cl (85 mg, 0,93 mmol). La

mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 horas. La TLC (DCM/MeOH, 10:1) mostró que el material de partida se había consumido por completo. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2); la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH: DCM, 0-8 %) para dar 1-((3R,5R)-3-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-fluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (130 mg, 53,0 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,55 (s a, 1H), 8,13 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 7,41 - 7,27 (m, 1H), 7,10 (s a, 1H), 6,80 (dd, J = 10,5, 16,8 Hz, 1H), 6,55 (s a, 1H), 6,13 (dd, J = 2,3, 16,6 Hz, 1H), 5,70 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 5,17 - 4,91 (m, 1H), 4,71 - 4,18 (m, 3H), 3,40 (d, J = 15,1 Hz, 0,5H), 3,19 - 2,98 (m, 1H), 2,61 (t, J = 11,5 Hz, 0,5H), 2,29 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 2,05 - 1,74 (m, 1H).

10 Ejemplo 11: 1-((3R,4S)-3-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

Etapa 1. rac-(3R,4S)-3-((2-Cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. A una solución de rac-(3R,4S)-3-amino-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (preparada como se describe en el documento WO2011029046) (500 mg, 2,333 mmol) y 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (483 mg, 2,566 mmol, 1,1 equiv.) en n-BuOH (15 ml) se añadió DIPEA (903 mg, 6,999 mmol, 3,0 equiv.) a temperatura ambiente y se calentó a 140 °C durante una noche. Después de que la CLEM indicara que la reacción estaba completa, la mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml) y se diluyó con agua (50 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml x 1) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/PE = 8 % ~ 50 %) para dar rac-(3R,4S)-3-((2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (rac-trans, 563 mg, 66 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11,92 (s a, 1H), 7,14 (s a, 1H), 6,46 (s a, 1H), 4,40 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,08-3,65 (m, 2H), 2,98 - 2,63 (m, 2H), 1,90 - 1,60 (m, 3H), 1,52-1,38 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,11 - 1,05 (m, 3H).

Etapa 2. Rac-(3R,4S)-3-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. En un frasco de hidrogenación Parr seco, se añadió Pd seco/C (100 mg) en una atmósfera de N₂. Se añadió una solución de rac-(3R,4S)-3-((2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (560 mg, 1,531 mmol) en MeOH/THF (30 ml/10 ml) y la mezcla resultante se calentó a 40 °C en una atmósfera de 0,34 MPa (50 psi) de H₂ durante 2 días. Después de que la CLEM mostrara que la reacción estaba completa, la mezcla de reacción se filtró y la torta de filtro se lavó con MeOH. El filtrado combinado se evaporó para dar rac-(3R,4S)-3-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (520 mg, 93 %) en forma de un sólido de color amarillo. CL/EM (M+H) = 332,2.

Etapa 3. Rac-N-((3R,4S)-4-Metilpiperidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina. A una solución de rac-(3R,4S)-3-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (520 mg, 1,531 mmol) en DCM (15 ml) a 0 °C se añadió HCl 4,0 M/dioxano (15 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Después de que la CLEM mostrara que la reacción estaba completa, la mezcla de reacción se concentró para dar rac-N-((3R,4S)-4-metilpiperidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (410 mg, 100 %) en forma de un sólido. CL/EM (M+H) = 232,2.

Etapa 4. rac-1-((3R,4S)-3-((7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona.

A una solución de rac-N-((3R,4S)-4-metilpiperidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (410 mg, 1,530 mmol) en THF (20 ml) y NaHCO₃ saturado (15 ml) a 0 °C se añadió cloruro de acrilóilo (152 mg, 1,683 mmol, 1,1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas. Después de que la TLC (EtOAc/MeOH, 10:1) mostrara que la reacción estaba completa, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH/EtOAc, 2 %~10 %) y se liofilizó para dar rac-1-((3R,4S)-3-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (150 mg, 34 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,53 (s a, 1H), 8,08 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 7,32 - 7,20 (m, 1H), 7,08 (s a, 1H), 6,81 (dt, J = 10,5, 17,3 Hz, 1H), 6,59 (s a, 1H), 6,12 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,69 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,65 - 4,39 (m, 1H), 4,27 - 4,04 (m, 1H), 3,94 - 3,71 (m, 1H), 3,08 - 2,96 (m, 0,5H), 2,89 - 2,77 (m, 0,5H), 2,71 - 2,60 (m, 0,5H), 2,46 - 2,28 (m, 0,5H), 1,82 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 1,29 - 1,12 (m, 1H), 0,94 (dd, J = 6,0, 12,3 Hz, 3H). CLEM (M+H) = 286,1.

Etapa 5. 1-((3R,4S)-3-((7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (pico 1) y 1-((3S,4R)-3-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (pico 2). Se separó rac-1-((3R,4S)-3-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (120 mg) por SFC quirral (Chiral Pak-AD (250 x 30 mm, 5 μm), EtOH al 30 % (NH₃ al 0,05 % en H₂O) en CO₂) para dar el par de enantiómeros, (pico 1, 47,8 mg) y (pico 2, 48,2 mg) en forma de sólidos de color blanco, la estereoquímica absoluta se asignó arbitrariamente.

Datos del pico 1: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,53 (s a, 1H), 8,08 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 7,32 - 7,20 (m, 1H), 7,08 (s a, 1H), 6,81 (dt, J = 10,5, 17,3 Hz, 1H), 6,59 (s a, 1H), 6,12 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,69 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,65 - 4,39 (m, 1H), 4,27 - 4,04 (m, 1H), 3,94 - 3,71 (m, 1H), 3,08 - 2,96 (m, 0,5H), 2,89 - 2,77 (m, 0,5H), 2,71 - 2,60 (m, 0,5H), 2,46 - 2,28 (m, 0,5H), 1,82 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 1,29 - 1,12 (m, 1H), 0,94 (dd, J = 6,0, 12,3 Hz, 3H). CLEM

(M+H) = 285,9. Datos del pico 2: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,53 (s a, 1H), 8,08 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 7,32 - 7,20 (m, 1H), 7,08 (s a, 1H), 6,81 (dt, J = 10,5, 17,3 Hz, 1H), 6,59 (s a, 1H), 6,12 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,69 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,65 - 4,39 (m, 1H), 4,27 - 4,04 (m, 1H), 3,94 - 3,71 (m, 1H), 3,08 - 2,96 (m, 0,5H), 2,89 - 2,77 (m, 0,5H), 2,71 - 2,60 (m, 0,5H), 2,46 - 2,28 (m, 0,5H), 1,82 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 1,29 - 1,12 (m, 1H), 0,94 (dd, J = 6,0, 12,3 Hz, 3H). CLEM (M+H) = 285,9.

Ejemplo 12: (R)-1-(3-((7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

Etapa 1. (R)-3-((7-Tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución agitada de 4-cloro-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (8,73 g, 28,4 mmol) en n-Butanol (100 ml) se añadió DIPEA (6,0 ml, 1,2 equiv.) y éster *terc*-butilico del ácido (R)-3-aminopiperidin-1-carboxílico (6,82 g, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice malla 100-200, MeOH al 0-3 % en DCM) para obtener (R)-3-((7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,6 g, 42 %). CL/EM (M+H) = 472,2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,09 - 1,30 (m, 4 H), 1,33 (s a, 9 H), 1,49 - 1,94 (m, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 3,37 (s a, 2 H), 3,67 (d, J = 12,88 Hz, 1 H), 4,09 - 4,21 (m, 1 H), 6,39 (d, J = 4,10 Hz, 1 H), 7,10 - 7,29 (m, 2 H), 7,42 (d, J = 4,10 Hz, 1 H), 7,92 - 8,07 (m, 2 H), 8,39 (s, 1 H).

Etapa 2. (R)-3-((7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución agitada de (R)-3-((7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (29,4 g, 62 mmol) en MeOH (96 ml), THF (96 ml) y agua (96 ml) se añadió LiOH·H₂O (2,99 g, 125 mmol, 2 equiv.). La mezcla se calentó a 60 °C durante 1 hora. Después de enfriarse la mezcla de reacción a temperatura ambiente, el disolvente orgánico se evaporó al vacío. La mezcla acuosa se hizo ligeramente ácida y después se extrajo con acetato de etilo (4 x 150 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice malla 100-200, MeOH al 0-2 % en DCM) para proporcionar 8,5 g (70 %) de (R)-3-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color blanquecino. CL/EM (M+H) 318,2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,45 (s a, 9 H), 1,58 - 1,87 (m, 3 H), 2,04 (dd, J = 8,39, 4,10 Hz, 1 H), 3,35 - 3,56 (m, 2 H), 3,75 - 3,91 (m, 2 H), 4,22 - 4,38 (m, 1 H), 5,18 (s a, 1 H), 6,33 - 6,47 (m, 1 H), 7,11 (d, J = 2,34 Hz, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 10,19 (s a, 1 H).

Etapa 3. (R)-N-(Piperidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina. A una solución agitada de (R)-3-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en dioxano (40 ml) se añadió gota a gota HCl 4 M en dioxano (60 ml). La reacción se agitó durante ~1 h y después se diluyó con éter dietílico para formar un sólido, que se filtró y se recogió. El sólido se secó a alto vacío para dar sal de HCl de (R)-N-(piperidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (4,6 g, 92 %). CL/EM (M+H) = 218,2. RMN ¹H (400 MHz, D₂O) δ 1,70 - 2,31 (m, 4 H), 2,94 - 3,18 (m, 2 H), 3,32 - 3,45 (m, 1 H), 3,64 (dd, J = 12,68, 4,10 Hz, 1 H), 4,31 - 4,47 (m, 1 H), 6,78 (d, J = 3,51 Hz, 1 H), 7,35 (d, J = 3,90 Hz, 1 H), 8,24 - 8,35 (m, 1 H).

Etapa 4. (R)-1-(3-((7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. En un matraz de fondo redondo que contenía sal de HCl de (R)-N-(piperidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (1,0 g, 3,44 mmol) se añadió DCM (30 ml), EtOH (3 ml) y TEA (2,11 ml, 4,4 equiv.). Después de 30 min, se añadió gota a gota cloruro de acrilóilo en 20 ml de DCM y la reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se vertió en agua y las fases se separaron. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se retiró para dar el producto en bruto (~900 mg). El material se purificó por cromatografía (sílice, DCM/MeOH) para dar (R)-1-(3-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (310 mg, 33 %). CL/EM (M+H) = 272,1. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,40 - 2,12 (m, 3 H), 2,61 - 2,76 (m, 1 H), 2,89 - 3,18 (m, 2 H), 3,92 - 4,22 (m, 2 H), 4,55 (d, J = 12,10 Hz, 1 H), 5,47 - 5,75 (m, 1 H), 5,97 - 6,20 (m, 1 H), 6,60 (s a, 1 H), 6,65 - 6,90 (m, 1 H), 7,00 - 7,13 (m, 1 H), 7,25 (d, J = 6,63 Hz, 1 H), 8,12 (d, J = 14,44 Hz, 1 H), 11,50 (s a, 1 H).

Ejemplo 13: 1-((2S,5R)-5-((5-(2-Metoxietil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

Etapa 1. (+)-(2S,5R)-5-amino-2-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo y (-)-(2R,5S)-5-amino-2-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo. El (2S,5R)-5-amino-2-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo racémico (Ejemplo 5, etapa 5, 10 g) se purificó por SFC quiral (cellulose-2; CO₂/MeOH-NH₃ al 0,2 %/EtOH) para dar el pico 1: (2R,5S)-5-amino-2-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo, [α]_D²⁰ = -7,09 (c = 1,1, MeOH). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,37 (s a, 3H), 7,24 - 7,49 (m, 5H), 5,09 (s, 2H), 4,32 (m, 1H), 4,16 (d, J = 8,28Hz, 1H), 3,00 (s a, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,11 (d, J = 7,03 Hz, 3H). Pico 2: (2S,5R)-5-amino-2-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo, [α]_D²⁰ = +7,09 (c = 1,1, MeOH). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,37 (s a, 3H), 7,24 - 7,49 (m, 5H), 5,09 (s, 2H), 4,32 (m, 1H), 4,16 (d, J = 8,28Hz, 1H), 3,00 (s a, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,11 (d, J = 7,03Hz, 3H).

Etapa 2. (2S,5R)-5-((5-(2-Metoxietil)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo. Una mezcla de 4-cloro-5-(2-metoxietil)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, (+)-(2S,5R)-5-amino-2-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo y base de Hunig en n-BuOH se combinaron y se calentaron a 90 °C durante una noche. La mezcla se retiró del calor y se concentró. El residuo se purificó por CombiFlash® (columna gold de 24 g, EA del 0 al 50 % en Hept) para dar 264 mg de (2S,5R)-5-((5-(2-metoxietil)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo. CL/EM (M+H) 578,5. Etapa 3. 5-(2-Metoxietil)-N-((3R,6S)-6-

metilpiperidin-3-il)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina. En un frasco reactor Parr se añadió (2S,5R)-5-((5-(2-metoxietil)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (en 10 ml de EtOH) y Pd(OH)₂ (126 mg). La reacción se agitó a 0,17 MPa (25 psi) H₂ durante una noche a ta. La mezcla se filtró a través de Celite® y el disolvente se retiró para dar 190 mg de 5-(2-metoxietil)-N-((3R,6S)-6-metilpiperidin-3-il)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina en forma de una espuma de color blanco. CL/EM (M+H): 444,4.

Etapa 4. 1-((2S,5R)-5-((5-(2-Metoxietil)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. A una solución de 5-(2-metoxietil)-N-((3R,6S)-6-metilpiperidin-3-il)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina cloroformo (5 ml) se añadió base de Hunig. La solución se enfrió a 0 °C y se añadió cloruro de acrilóilo. Después de 30 min, la reacción se determinó que estaba completa por CL/EM y se añadió NaHCO₃. La reacción se agitó durante 30 min. La fase orgánica se separó y se concentró. El residuo se purificó por CombiFlash® (EA del 20 al 100 en heptano) para dar 210 mg de 1-((2S,5R)-5-((5-(2-metoxietil)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. CL/EM (M+H): 498,4.

Etapa 5. 1-((2S,5R)-5-((5-(2-Metoxietil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. Se disolvió 1-((2S,5R)-5-((5-(2-metoxietil)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (200 mg) en 3 ml de THF. Se añadió una solución de TBAF (1 M en THF, 0,804 ml, 2 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C y se agitó durante una noche. La reacción se enfrió a ta y se diluyó con 10 ml de EtOAc. La solución se lavó con NH₄Cl (10 %), salmuera y se secó (Na₂SO₄). La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se purificó por CombiFlash® (columna gold de 12g, MeOH del 0 al 10 % en DCM) para dar 100 mg de 1-((2S,5R)-5-((5-(2-metoxietil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. CL/EM (M+H) = 344,3. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,21 (s, 1H), 7,18 (s a, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,82-6,77 (m, 1H), 6,10-6,07 (m, 1H), 5,68-5,66 (m, 1H), 3,61-3,57 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,05-3,00 (m, 2H), 2,49-2,48 (m, 3H), 1,87-1,56 (m, 5H), 1,22-1,18 (m, 3H).

Ejemplo 14: 1-((3R,5S)-3-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-5-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (quiral y rac-cis)

Etapa 1: (5-Metilpiridin-3-il)carbamato de *terc*-butilo. Una solución de 5-metilpiridin-3-amina (20 g, 185 mmol) y (Boc)₂O (44,4 g, 203,5 mmol) en THF (360 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La TLC (PE/EtOAc, 1:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró y se trituró con MTBE para dar (5-metilpiridin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (26,4 g, 69 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,21 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,15 - 8,10 (m, 1H), 7,88 (s a, 1H), 6,66 (s a, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,53 (s, 9H),

Etapa 2. rac-cis/trans-(5-Metilpiperidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo. En un frasco de hidrogenación seco, se añadió PtO₂ (3,0 g) en una atmósfera de N₂. Se añadió una solución del compuesto 2 (26,4 g, 127 mmol) en CH₃COOH (300 ml) y la mezcla resultante se calentó a 50 °C en una atmósfera de 0,38 MPa (55 psi) de H₂ durante 5 días. La RMN ¹H mostró que la mayoría del material de partida se había consumido. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtro se lavó con MeOH. El filtrado combinado se evaporó a alto vacío para dar rac-cis/trans-(5-metilpiperidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (27,3 g, 100 %) en forma de un aceite de color amarillo. CL/EM (M+H) 214,2.

Etapa 3. rac-cis/trans-3-((*terc*-Butoxicarbonil)amino)-5-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo. A una solución de rac-cis/trans-(5-metilpiperidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (27,3 g, 127 mmol) en THF (200 ml) y H₂O (100 ml) se añadió NaHCO₃ (40,53 g, 482 mmol, 3,8 equiv.) a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió gota a gota CbzCl (26 g, 152 mmol, 1,2 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. La TLC (EP/EtOAc, 2:1) mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (200 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EP/EtOAc, 8:1 ~ 4:1) para dar rac-cis/trans-3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-5-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (20 g, 45 %, que contenía un poco de alcohol bencílico) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (M+H) 348,2.

Etapa 4. rac-cis/trans-3-Amino-5-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo. A una solución de rac-cis/trans-3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-5-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (20 g, 57,4 mmol) en DCM (40 ml) se añadió gota a gota HCl (g)/dioxano (50 ml, 4 M) a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La CLEM mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se concentró y se filtró, y después se trituró con MTBE para dar rac-cis/trans-3-amino-5-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (5,8 g, 43 %, 0,817 mol HCl) en forma de un sólido de color gris. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,43 - 7,27 (m, 5H), 5,14 (s, 2H), 4,50 - 4,39 (m, 1H), 4,12 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,04 - 3,90 (m, 1H), 3,74 - 3,43 (m, 1H), 3,23 - 3,10 (m, 1H), 2,82 - 2,59 (m, 1H), 2,40 (s, 1H), 2,26 - 2,05 (m, 1H), 1,92 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 1,78 - 1,58 (m, 1H), 1,30 (s, 1H), 1,25 - 1,05 (m, 2H), 1,01 - 0,93 (m, 3H). CLEM (M+H) = 248,9.

Etapa 5. rac-cis-(3R,5S)-3-((2-Cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo y rac-trans-(3R,5R)-3-((2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo. A una mezcla de rac-cis/trans-3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-5-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (preparada de un modo similar al descrito en el documento WO201102904)) (4 g, 14,046 mmol) y 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (2,9 g, 15,451 mmol, 1,1 equiv.) en n-BuOH (70 ml) a temperatura ambiente se añadió DIPEA (7,248 g, 56,184 mmol, 4,0 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 30 h. Después de que la CLEM mostrara que la reacción estaba completa, la mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío. El residuo se

disolvió en EtOAc (150 ml) y se diluyó con agua (150 ml) y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (150 ml x 2) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron con sulfato sódico. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EP/EtOAc, de 6:1 a 2:1) para dar *rac-cis*-(3R,5S)-3-((2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (*rac-cis*, punto 2 en la placa de TLC - alta polaridad, 1,934 g, 34 %) y *rac-trans*-(3R,5R)-3-((2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (*rac-trans*, punto 1 en la placa de TLC - baja polaridad, 559 mg, 10 %) en forma de un sólido de color amarillo. Pico 2: *rac-cis*-(3R,5S)-3-((2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (*rac-cis*): RMN ¹H (400 MHz, (DMSO-d₆) δ 11,70 (s a, 1H), 7,70 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,45 - 7,24 (m, 5H), 7,09 (s a, 1H), 6,58 (s a, 1H), 5,21 - 5,01 (m, 2H), 4,33 (s a, 1H), 4,07 - 3,96 (m, 2H), 3,17 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 2,61 - 2,53 (m, 1H), 2,33 (s a, 1H), 2,06 - 1,94 (m, 1H), 1,67 (s a, 1H), 1,29 - 1,13 (m, 1H), 0,91 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Pico 1: *rac-trans*-(3R,5R)-3-((2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (*rac-trans*): RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,69 (s a, 1H), 7,63 - 6,59 (m, 8H), 5,05 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,87 (s a, 1H), 4,35 - 3,95 (m, 2H), 3,86 - 3,51 (m, 2H), 3,11 - 2,64 (m, 1H), 2,19 (s a, 1H), 1,90 - 1,72 (m, 2H), 1,56 (s a, 1H), 0,91 (d, J = 6,5 Hz, 3H),

Etapa 6. *rac-cis*-N-((3R,5S)-5-Metilpiperidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

En un frasco de hidrogenación Parr seco, se añadió Pd seco/C (500 mg) en una atmósfera de N₂. Después, se añadió una solución de *rac-cis*-(3R,5S)-3-((2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (*rac-cis*, 1,934 g, 4,835 mmol) en CH₃OH/THF (60 ml/20 ml). La mezcla resultante se calentó a 40 °C en una atmósfera de 0,34 MPa (50 psi) de H₂ durante 3 días. Después de que la CLEM mostrara que la reacción estaba completa y de haberse retirado el átomo de Cl, la mezcla de reacción se filtró y la torta de filtro se lavó con MeOH. El filtrado combinado se evaporó para dar *rac-cis*-N-((3R,5S)-5-metilpiperidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (*rac-cis*, 1,4 g, 100 %) en forma de un sólido de color rosa. CL/EM (M+H) = 231,2.

Etapa 7. *rac-cis*-1-((3R,5S)-3-((7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. A una solución de *rac-cis*-N-((3R,5S)-5-metilpiperidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (400 mg, 1,494 mmol) en THF (20 ml) se añadió NaHCO₃ ac. saturado (15 ml) a 0 °C, se añadió lentamente cloruro de acrilóilo (149 mg, 1,643 mmol, 1,1 equiv.). La reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas. Después de TLC (EtOAc/MeOH, 10:1) mostrara que la reacción estaba completa, la mezcla de reacción se diluyó con agua (80 ml) y se extrajo con EtOAc (80 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc/MeOH, 10:1) para dar *rac-cis*-1-((3R,5S)-3-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (300 mg, 71 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,52 (s a, 1H), 8,10 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 7,39 - 7,22 (m, 1H), 7,07 (s a, 1H), 6,94 - 6,78 (m, 1H), 6,56 (s a, 1H), 6,12 (dd, J = 8,9, 16,2 Hz, 1H), 5,69 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,47 - 4,29 (m, 1H), 4,03 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 2,73 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 2,58 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 2,40 - 2,30 (m, 1H), 2,19 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 2,05 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 1,36 - 1,17 (m, 1H), 0,97 - 0,89 (m, 3H). CLEM (M+H) 285,9.

Etapa 8. 1-((3R,5S)-3-((7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona y 1-((3S,5R)-3-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. Se separó *rac-cis*-1-((3R,5S)-3-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona por SFC quiral (AD, 250 mm x 30 mm, 20 µm, MeOH al 35 %/NH₄OH, 80 ml/min) para dar 1-((3R,5S)-3-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (pico 1) y 1-((3S,5R)-3-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (pico 2).

Pico 1: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,53 (s a, 1H), 8,10 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 7,42 - 7,23 (m, 1H), 7,08 (s a, 1H), 6,86 (td, J = 11,4, 16,4 Hz, 1H), 6,57 (s a, 1H), 6,18 - 6,06 (m, 1H), 5,70 (t, J = 10,2 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,48 - 4,30 (m, 1H), 4,03 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 2,79 - 2,54 (m, 1H), 2,42 - 2,14 (m, 1H), 2,06 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 1,63 (s a, 1H), 1,39 - 1,17 (m, 1H), 0,99 - 0,87 (m, 3H). CLEM (M+H) = 285,9. Pico 2: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,53 (s a, 1H), 8,10 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 7,38 - 7,23 (m, 1H), 7,08 (s a, 1H), 6,94 - 6,79 (m, 1H), 6,56 (s a, 1H), 6,12 (dd, J = 7,8, 16,8 Hz, 1H), 5,75 - 5,64 (m, 1H), 4,71 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 4,49 - 4,30 (m, 1H), 4,03 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 2,81 - 2,54 (m, 1H), 2,42 - 2,15 (m, 1H), 2,06 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 1,62 (s a, 1H), 1,38 - 1,18 (m, 1H), 0,99 - 0,88 (m, 3H). CLEM (M+H) 285,9.

Ejemplo 15: 1-((3R,5S)-3-((7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-fluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona.

Etapa 1. (2S,4R)-1-Bencil-4-hidroxipirrolidin-2-carboxilato de metilo. A una solución agitada de (2S,4R)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxilato de metilo (35 g, 193 mmol, 1 equiv.) en DCM (300 ml) se añadió Et₃N (78 g, 772 mmol, 4 equiv.) y BnBr (39,5 g, 231 mmol, 1,2 equiv.) en limaduras a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de que la TLC (DCM/MeOH, 10:1) mostrara que la reacción estaba completa, la mezcla de reacción se diluyó con carbonato sódico saturado (200 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a sequedad, el producto en bruto se purificó por cromatografía (MeOH/EtOAc, del 0 % al 10 %) para dar (2S,4R)-1-bencil-4-hidroxipirrolidin-2-carboxilato de metilo (30 g, 66 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,16 - 2,39 (m, 1 H), 2,42 - 2,65 (m, 2 H),

3,18 - 3,37 (m, 2 H), 3,60 (d, $J = 13,05$ Hz, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 4,03 (d, $J = 13,05$ Hz, 1 H), 4,97 - 5,23 (m, 1 H), 7,22 - 7,39 (m, 5 H).

Etapa 2. (2S,4S)-1-Bencil-4-fluoropirrolidin-2-carboxilato de metilo. A una solución agitada de (2S,4R)-1-bencil-4-hidroxipirrolidin-2-carboxilato de metilo (6 g, 25,37 mmol, 1 equiv.) en DCM anhidro (100 ml) se añadió DAST (10,2 g, 63,4 mmol, 2,5 equiv.) a -78 °C en una atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 0,5 horas y después se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que la TLC (éter de petróleo/acetato de etilo, 1:1) mostrara que el material de partida se había consumido, la mezcla de reacción se inactivó con carbonato sódico saturado (200 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo de nuevo con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a sequedad, el producto en bruto se purificó por sp1 (EtOAc/éter de petróleo, del 10 % al 80 %) para dar (2S,4S)-1-bencil-4-fluoropirrolidin-2-carboxilato de metilo (2 g, 34 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,20 - 2,37 (m, 1 H), 2,43 - 2,67 (m, 2 H), 3,22 - 3,35 (m, 2 H), 3,60 (d, $J = 13,30$ Hz, 1 H), 3,67 - 3,75 (m, 3 H), 4,03 (d, $J = 13,05$ Hz, 1 H), 4,99 - 5,22 (m, 1 H), 7,22 - 7,38 (m, 5 H).

Etapa 3. ((2S,4S)-1-Bencil-4-fluoropirrolidin-2-il)metanol. A una solución agitada de $LiAlH_4$ (1,28 g, 33,7 mmol, 1 equiv.) en THF anhidro (50 ml) se añadió gota a gota una solución de (2S,4S)-1-bencil-4-fluoropirrolidin-2-carboxilato de metilo (8 g, 33,7 mmol, 1 equiv.) en THF anhidro (50 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. Después de que la TLC (éter de petróleo/acetato de etilo, 4:1) mostrara que el material de partida se había consumido, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó secuencialmente con agua (1,3 ml), una solución al 15 % de NaOH (1,3 ml) y agua (3,9 ml). Se añadió $MgSO_4$ (5 g) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 0,5 horas. La mezcla se filtró y se concentró al vacío para dar el producto en bruto, que se purificó por sp1 (EtOAc/éter de petróleo, del 40 % al 100 %) para dar (2S,4S)-1-bencil-4-fluoropirrolidin-2-il)metanol (6 g, 70 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,09 - 2,51 (m, 3 H), 2,62 (d, $J = 9,03$ Hz, 1 H), 2,80 (t, $J = 6,53$ Hz, 1 H), 3,13 - 3,35 (m, 2 H), 3,49 (t, $J = 9,79$ Hz, 1 H), 3,77 (dd, $J = 11,04, 3,01$ Hz, 1 H), 4,05 (d, $J = 13,05$ Hz, 1 H), 4,94 - 5,16 (m, 1 H), 7,22 - 7,39 (m, 5 H).

Etapa 4. (3R,5S)-3-Azido-1-bencil-5-fluoropiperidina y (2S,4S)-2-(azidometil)-1-bencil-4-fluoropirrolidina. A una solución agitada de (2S,4S)-1-bencil-4-fluoropirrolidin-2-il)metanol (4 g, 19 mmol, 1 equiv.) en DCM anhidro (200 ml) se añadió $n-Bu_4NN_3$ (5,96 g, 21 mmol, 1,1 equiv.) y XtalFluor® (4,8 g, 21 mmol, 1,1 equiv.) a -78 °C en atmósfera de protección de N_2 . La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 6 horas. Después de que la TLC (éter de petróleo/acetato de etilo, 4:1) mostrara que el material de partida se había consumido, la mezcla de reacción se inactivó con una solución al 15 % de NaOH (30 ml) y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía (EtOAc/éter de petróleo, del 0 % al 20 %) para dar una mezcla de (3R,5S)-3-azido-1-bencil-5-fluoropiperidina y (2S,4S)-2-(azidometil)-1-bencil-4-fluoropirrolidina (2,2 g, 50 %) en forma de un aceite de color amarillo. La mezcla se separó mediante SFC (ChiralPak AD, 300 x 50 mm, 10 μm , MeOH al 15 %/ NH_4OH , 180 ml/min) para dar (3R,5S)-3-azido-1-bencil-5-fluoropiperidina (1,2 g) y (2S,4S)-2-(azidometil)-1-bencil-4-fluoropirrolidina (1 g) en forma de un aceite de color amarillo. (3R,5S)-3-Azido-1-bencil-5-fluoropiperidina: RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,48 - 1,67 (m, 1 H), 2,04 - 2,22 (m, 2 H), 2,34 (s a, 4 H), 2,58 - 2,90 (m, 2 H), 2,97 - 3,10 (m, 1 H), 3,50 - 3,65 (m, 2 H), 4,55 - 4,82 (m, 1 H), 7,19 - 7,41 (m, 5 H). Etapa 5. (3R,5S)-1-Bencil-5-fluoropiperidin-3-amina. A una solución de (3R,5S)-3-azido-1-bencil-5-fluoropiperidina (1,4 g, 5,9 mmol, 1 equiv.) en THF (50 ml) se añadió en porciones PPh_3 (2,35 g, 90 mmol, 1,5 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, se añadió gota a gota agua (0,7 ml) a la mezcla y se calentó a 60 °C durante 10 horas. Después de que la TLC (éter de petróleo/acetato de etilo, 4:1) mostrara que el material de partida se había consumido, la mezcla de reacción se concentró a sequedad y se purificó por sp1 (del 0 % al 10 % de MeOH/ CH_2Cl_2) para dar (3R,5S)-1-bencil-5-fluoropiperidin-3-amina (1,1 g, 80 %) en forma de un aceite incoloro. CL/EM (M+H) = 209,2. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,37 - 1,53 (m, 1 H), 1,99 (t, $J = 9,41$ Hz, 1 H), 2,12 - 2,36 (m, 2 H), 2,70 (d, $J = 10,29$ Hz, 1 H), 2,82 - 3,01 (m, 2 H), 3,53 - 3,62 (m, 2 H), 4,55 - 4,77 (m, 1 H), 7,22 - 7,37 (m, 5 H).

Etapa 6. N-((3R,5S)-1-Bencil-5-fluoropiperidin-3-il)-2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina. Una mezcla de (3R,5S)-1-bencil-5-fluoropiperidin-3-amina (300 mg, 1,44 mmol), DIPEA (929 mg, 7,2 mmol) y 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (297 mg, 1,59 mmol) en $n-BuOH$ (10 ml) se calentó a 130-140 °C durante una noche. Después de que la CL-EM mostrara que la reacción estaba completa, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a sequedad al vacío a 45 °C. El residuo se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con agua (20 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía (EtOAc/éter de petróleo, del 10 % al 80 %) para dar N-((3R,5S)-1-bencil-5-fluoropiperidin-3-il)-2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (300 mg, 65 %) en forma de un sólido de color amarillo. CL/EM (M+H) = 359,2.

Etapa 7. N-((3R,5S)-5-Fluoropiperidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina. En un frasco de hidrogenación Parr seco, se añadió Pd seco al 10 %/C (50 mg) en una atmósfera de Ar. Se añadió una solución de N-((3R,5S)-1-bencil-5-fluoropiperidin-3-il)-2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (300 mg, 0,84 mmol) en MeOH (20 ml) y la mezcla resultante se hidrogenó en una atmósfera de 0,34 MPa (50 psi) de H_2 a 35 °C durante 72 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite® y la torta de filtro se lavó con MeOH tres veces. El filtrado combinado se concentró para dar N-((3R,5S)-5-fluoropiperidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (200 mg, 100 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 0,74 - 1,28 (m, 1 H), 1,94 - 2,11 (m, 1 H), 2,31 - 2,46 (m, 1 H), 2,96 (dd, $J = 12,17, 8,41$ Hz, 1 H), 3,43 - 3,56 (m, 2 H), 4,12 (s a, 1 H), 4,57 (s a, 1 H), 4,86 -

5,12 (m, 1 H), 6,62 (d, $J = 2,01$ Hz, 1 H), 7,12 (s a, 1 H), 7,53 (d, $J = 7,53$ Hz, 1 H), 8,06 - 8,19 (m, 1 H), 11,61 (s a, 1 H).

Etapa 8. 1-((3R,5S)-3-((7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-fluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona.

5 A una solución de N-((3R,5S)-5-fluoropiperidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (100 mg, 0,424 mmol) en THF (3 ml) y una solución ac. de NaHCO_3 (3 ml) a 0 °C se añadió cuidadosamente gota a gota cloruro de acrilóilo (42 mg, 0,468 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 horas. Después que la TLC (DCM/MeOH, 10:1) mostrara que el material de partida se había consumido, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2); las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar el producto en bruto, que se purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/DCM, del 0 % al 8 %) para dar 1-((3R,5S)-3-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-fluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (60 mg, 50 %) en forma de un sólido de color blanco. El sólido se purificó adicionalmente por RP-HPLC para dar un producto en bruto (25,7 mg). HPLC: Columna: DIKMA Diamonsil (2) C18 200 x 20mm x 5 μm ; Fase móvil: de MeCN al 0 % (0,225 %FA) en agua (FA al 0,225 %) a MeCN al 10 % (FA al 0,225 %) en agua (FA al 0,225 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6), δ 1,75 - 2,13 (m, 1 H), 1,82 - 2,12 (m, 1 H), 2,36 - 2,48 (m, 1 H), 3,25 (s a, 1 H), 4,27 (s a, 3 H), 4,61 - 4,88 (m, 1 H), 5,67 (d, $J = 9,03$ Hz, 1 H), 6,10 (dd, $J = 16,81$, 2,26 Hz, 1 H), 6,52 (d, $J = 2,51$ Hz, 1 H), 6,64 - 6,82 (m, 1 H), 6,90 (d, $J = 7,03$ Hz, 1 H), 7,08 (s a, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 11,35 (s a, 1 H).

Ejemplo 16: 1-((1R,2R,5R)-2-((7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)prop-2-en-1-ona.

20 Etapa 1. Rac-N-(8-Metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-2-il)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina. Una solución de la 4-cloro-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, 8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-2-amina (Pharmablock) y DIEA en 1-butanol (30 ml) se calentó a 80 °C durante una noche. La CLEM mostró que la pirrolopirimidina se había consumido y que la ionización era coherente con el producto deseado. La reacción se concentró al vacío y el material en bruto se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y agua (20 ml). La mezcla se filtró y el sólido se lavó con éter para dar 6 g de rac-N-(8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-2-il)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina. CL/EM (M+H) = 412,1.

30 Etapa 2. N-((1R,2R,5S)-8-Azabicyclo[3,2,1]octan-2-il)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina. A una solución de rac-N-(8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-2-il)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (4,0 g, 9,72 mmol) en DCE (50 ml) a 0 °C se añadió NaHCO_3 (10 equiv., 97,2 mmol, 8,25 g mg) en DCE (50 ml), seguido de clorofornio de 1-cloroetilo (10 equiv., 10,6 ml, 97,2 mmol). Después de 10min, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en Na_2CO_3 (2 N) y las fases orgánicas se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM. La fase orgánica combinada se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en EtOH (120 ml) y se calentó a reflujo durante 4 h. Todos los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se trató con DCM y Na_2CO_3 (ac.). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y el disolvente se retiró para dar 4,0 g de producto en bruto. El producto en bruto se purificó por CombiFlash® (columna gold de 40 g, NH_3 2 M del 0 al 10 % en MeOH en DCM) para dar 2 g de N-((1R,2R,5S)-8-azabicyclo[3,2,1]oc-tan-2-il)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina racémica. CL/EM (M+H) = 398,1 (M+H). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,42 (s, 1H), 8,08-8,02 (m, 2H), 7,46-7,48 (m, 1H), 7,33-7,27 (m, 2H), 6,57-6,52 (m, 1H), 5,03-4,91 (m, 1H), 4,33-4,26 (m, 1H), 3,76 (s a, 1H), 3,60 (s a, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,03-1,26 (m, 9H). Se purificó N-((1R,2R,5S)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-2-il)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina racémica (1 g) por SFC quiral para proporcionar 400 mg de dos picos: enantiómero 1 (pico 1): N-((1R,2R,5S)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-2-il)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina y enantiómero 2 (pico 2): N-((1S,2S,5R)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-2-il)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina. Columna: Chiral Tech AS-H, 250 mm x 21,2 mm, 5 μm . Condiciones isocráticas: Fase móvil A: CO_2 al 80 %; Fase móvil B: 20 %; Metanol+ NH_4OH al 0,2 %; Detección 210 nM; Flujo: 80,0 ml/min; Contrapresión: 120 Bar.

45 Etapa 3. 1-((1R,2R,5R)-2-((7-Tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)prop-2-en-1-ona. A una solución de N-((1R,2R,5S)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-2-il)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (pico 1) en cloroformo (10 ml) se añadió DIPEA. La solución se enfrió a 0 °C y se añadió cloruro de acrilóilo (en 1 ml de CHCl_3) durante 5 min. La reacción se agitó durante 30 minutos. Na_2CO_3 (10 %; 5 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 h y la fase orgánica se separó y el disolvente se evaporó. El residuo (300 mg) se purificó por CombiFlash® (columna gold de 12 g, EA del 20 al 100 % en Hept) para dar 208 mg de 1-((1R,2R,5R)-2-((7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)prop-2-en-1-ona. CL/EM (M+H): 452,2. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,44 (s, 1H), 8,08-8,02 (m, 2H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,31-7,25 (m, 2H), 6,92-6,83 (m, 1H), 6,50-6,41 (m, 2H), 5,80-5,71 (m, 1H), 5,01-4,97 (m, 1H), 4,78-4,73 (m, 1H), 4,69-4,60 (s a, 1H), 4,26-4,16 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,01-1,53 (m, 8H).

55 Etapa 4. 1-((1R,2R,5R)-2-((7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)prop-2-en-1-ona. Se disolvió 1-((1R,2R,5R)-2-((7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)prop-2-en-1-ona (200 mg) en 5 ml de THF. Se añadió TBAF (1 M en THF, 1,9 ml). La reacción se calentó a 60 °C durante 48 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se trató con EtOAc y NH_4Cl (10 %) (cada uno 5 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica recogida, se lavó con NH_4Cl (10 %) y NaHCO_3 sat. y salmuera. La fracción orgánica se recogió, se secó (Na_2SO_4) y el disolvente se retiró para dar 200 mg de un producto en bruto, que se purificó por RP-HPLC para

60

proporcionar 90 mg de producto. El producto se purificó adicionalmente por CombiFlash® (columna gold de 12 g, MeOH del 0 al 10 % en DCM) dio 55 mg de 1-((1R,2R,5R)-2-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)prop-2-en-1-ona. CL/EM (M+H) 298,3. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11,58-11,47 (m, 1H), 8,44-8,34 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,04-7,00 (m, 2H), 6,61-6,42 (m, 2H), 5,84-5,76 (m, 1H), 5,11-5,04 (m, 1H), 4,84-4,82 (m, 1H), 4,48-4,30 (m, 1H), 2,17-1,69 (m, 8H).

Ejemplo 17: 1-((3R,5S)-3-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-5-hidroxi-piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona.

Etapa 1. (3S,5S)-5-((*terc*-Butildimetilsilil)oxi)piperidin-3-ol. Se recogió (3S,5S)-1-bencil-5-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)piperidin-3-ol (3,6 g, 11,196 mmol) en EtOH (30 ml) y la solución de etanol se desgasificó con argón durante 15 min, después de lo cual se añadió Pd al 10 %/C (400 mg) y la mezcla resultante se hidrogenó usando una cámara de hidrógeno durante 16 h. Después de que la TLC (MeOH al 5 % en DCM) mostrara que el material de partida se había consumido, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite® y el filtrado se concentró para obtener 3 g de (3S,5S)-5-((*terc*butildimetilsilil)oxi)piperidin-3-ol en bruto en forma de un aceite de color amarillo claro. El (3S,5S)-5-((*terc*butildimetilsilil)oxi)piperidin-3-ol en bruto se usó directamente para la siguiente etapa.

Etapa 2. (3S,5S)-3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-5-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución agitada de (3S,5S)-5-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)piperidin-3-ol (2,59 g, 11,192 mmol) en DCM (19 ml) a 0 °C se añadió TEA (3,12 ml, 22,385 mmol) y Boc₂O (3,086 ml, 13,431 mmol en una solución de DCM (4 ml)). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 45 min. Después de que la TLC (EtOAc al 70 % en hexano) indicó que el material de partida se había consumido, la mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar el producto en bruto, que se purificó por CombiFlash® (EtOAc/hexano, de hexano al 100 % a EtOAc al 35 % en hexano) para proporcionar 3,2 g (86 %) de (3S,5S)-3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-5-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un aceite de color pardo claro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,03 - 0,10 (m, 6 H), 0,87 (s, 9 H), 1,45 (s, 9 H), 1,68 (s a, 1 H), 1,78 - 1,88 (m, 1 H), 3,08 (s a, 1 H), 3,39 (s a, 2 H), 3,57 (dd, J = 13,69, 3,42 Hz, 1 H), 3,87 - 4,11 (m, 2 H).

Etapa 3. (3S,5S)-3-((*terc*-Butildimetilsilil)oxi)-5-((metilsulfonil)oxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución agitada de (3S,5S)-3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-5-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,5 g, 10,557 mmol) en DCM (25 ml) a 0 °C se añadió TEA (4,414 ml, 31,671 mmol), seguido de cloruro de mesilo (1,06 ml, 13,724 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 4 h. Después de que la TLC (EtOAc al 30 % en hexano) indicara una conversión limpia, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM (2 x 75 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar 4,5 g de (3S,5S)-3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-5-((metilsulfonil)oxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en bruto en forma de un aceite de color amarillo claro, que se usó directamente para la siguiente etapa. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,08 (d, J = 1,47 Hz, 6 H), 0,88 (s, 9 H), 1,33 - 1,49 (m, 9 H), 1,85 (s a, 1 H), 2,09 (s a, 1 H), 2,90 - 3,08 (m, 4 H), 3,40 (s a, 1 H), 3,59 - 3,86 (m, 2 H), 3,95 (s a, 1 H), 4,94 (s a, 1 H).

Etapa 4. (3R,5S)-3-Azido-5-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución agitada de (3S,5S)-3-((*terc*butildimetilsilil)oxi)-5-((metilsulfonil)oxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,32 g, 10,546 mmol) en DMF (35 ml) se añadió NaN₃ (2,057 g, 31,639 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró para retirar la DMF y el residuo se recogió en EtOAc (200 ml) y se lavó con agua (3 x 50 ml). Las fracciones orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar el material en bruto, que después de CombiFlash® (EtOAc/hexano, de hexano al 100 % a EtOAc al 20 % en hexano) proporcionó 1,9 g (51 %) de (3R,5S)-3-azido-5-((*terc*butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,04 - 0,10 (m, 6 H), 0,88 (s, 9 H), 1,40 - 1,46 (m, 9 H), 1,48-1,45 (m, 1 H), 2,26 (d, J = 12,23 Hz, 1 H), 2,36 - 2,60 (m, 2 H), 3,24 - 3,40 (m, 1 H), 3,49 - 3,65 (m, 1 H), 3,88 - 4,36 (m, 2 H).

Etapa 5. (3R,5S)-3-Amino-5-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución agitada de (3R,5S)-3-azido-5-((*terc*butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,9 g, 5,329 mmol) en THF (100 ml) se añadió H₂O (0,671 ml, 37,303 mmol) y PPh₃ (2,097 g, 7,993 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando sílice 100-200 y MeOH/DCM como eluyente (de DCM al 100 % a MeOH al 5 % en DCM) para proporcionar 1,52 g (86 %) de (3R,5S)-3-amino-5-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,07 (d, J = 0,98 Hz, 6 H), 0,88 (s, 9 H), 1,20 - 1,31 (m, 1 H), 1,44 (s, 9 H), 2,07 (s, 1 H), 2,43 - 2,55 (m, 1 H), 2,60 - 2,71 (m, 1 H), 2,81 (m, J = 9,30, 9,30 Hz, 1 H), 3,53 - 3,69 (m, 1 H), 3,78 - 3,97 (m, 2 H).

Etapa 6. (3S,5R)-3-((*terc*-Butildimetilsilil)oxi)-5-((7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución agitada de (3R,5S)-3-amino-5-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,52 g, 4,598 mmol) en n-butanol (10 ml) se añadió 4-cloro-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1,698 g, 5,518 mmol) y DIPEA (1,642 ml, 9,197 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 36 h y después los volátiles se retiraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por CombiFlash® (EtOAc/hexano como eluyente, de hexano al 100 % a EtOAc al 60 % en hexano) para proporcionar 2 g (72 %) de (3S,5R)-3-((*terc*butildimetilsilil)oxi)-5-((7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color

amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,09 (s, 6 H) 0,87 (s, 9 H) 1,12 - 1,58 (m, 10 H) 2,13 (d, J = 10,76 Hz, 1 H) 2,33 (s a, 3 H) 2,80 - 3,00 (m, 1 H) 3,53 - 3,92 (m, 3 H) 3,98 - 4,13 (m, 2 H) 6,61 - 6,88 (m, 1 H) 7,43 (d, J = 8,31 Hz, 2 H) 7,59 (s a, 2 H) 7,96 (d, J = 8,31 Hz, 2 H) 8,25 (s, 1 H).

5 Etapa 7. N-((3R,5S)-5-((*terc*-Butildimetilsilil)oxi)piperidin-3-il)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina. A una solución agitada de (3S,5R)-3-((*terc*butildimetilsilil)oxi)-5-((7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1 g, 1,662 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C se añadió TFA (0,763 ml, 9,969 mmol). La mezcla de reacción se dejó alcanzar temp. ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución ac. de NaHCO₃ (10 ml) y se extrajo con DCM (2 x 30 ml). Las fracciones orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar un material en bruto. El material en bruto se purificó por CombiFlash® usando (MeOH/DCM, de DCM al 100 % a MeOH al 8 % en DCM) para proporcionar 520 mg (62 %) de N-((3R,5S)-5-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)piperidin-3-il)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,03 (s, 6 H), 0,84 (s, 9 H), 1,25 (s a, 2 H), 1,32 - 1,43 (m, 1 H), 2,01 - 2,20 (m, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 2,80 - 3,05 (m, 2 H), 3,53 - 3,70 (m, 1 H), 4,05 (m, 1 H), 6,88 (d, 1 H), 7,43 (d, 2 H), 7,50 - 7,62 (m, 2 H), 7,96 (s, 2 H), 8,21 (s, 1 H).

15 Etapa 8. 1-((3S,5R)-3-((*terc*-Butildimetilsilil)oxi)-5-((7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino) piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. A una solución agitada de N-((3R,5S)-5-((*terc*-butildimetil-silil)oxi)piperidin-3-il)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (520 mg, 1,036 mmol) en DCM (20 ml) a 0 °C se añadió TEA (0,437 ml, 3,109 mmol) y cloruro de acrilóilo (0,084 ml, 1,036 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 30 minutos. La reacción se interrumpió con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las fracciones orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar un material en bruto, que se purificó por CombiFlash® (EtOAc/hexano, de hexano al 100 % a EtOAc al 70 % en hexano) para proporcionar 450 mg de 1-((3S,5R)-3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-5-((7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,08 (s a, 6 H), 0,81 - 0,91 (m, 9 H), 1,53 - 1,66 (m, 1 H), 2,13 - 2,23 (m, 1 H), 2,35 (s, 3 H), 2,69 - 2,98 (m, 1 H), 3,60 - 3,81 (m, 1 H), 3,86 - 4,07 (m, 1 H), 4,10 - 4,25 (m, 1 H), 4,35 - 4,50 (m, 1 H), 5,59 - 5,74 (m, 1 H), 6,00 - 6,15 (m, 1 H), 6,67 - 6,80 (m, 1 H), 6,86 (m, 1 H), 7,43 (d, 2 H), 7,58 (d, J = 3,91 Hz, 1 H), 7,61 - 7,79 (m, 1 H), 7,96 (d, J = 8,31 Hz, 2 H), 8,21 - 8,30 (m, 1 H).

25 Etapa 9. 1-((3S,5R)-3-Hidroxi-5-((7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. A una solución agitada de 1-((3S,5R)-3-((*terc*butildimetilsilil)oxi)-5-((7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (450 mg, 0,81 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C se añadió TBAF 1 M en THF (1,21 ml, 1,21 mmol). La mezcla de reacción se dejó alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar 300 mg de 1-((3S,5R)-3-hidroxi-5-((7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (en bruto) que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL/EM (M+H) = 442,2.

35 Etapa 10. 1-((3R,5S)-3-((7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-hidroxipiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. A una solución de 1-((3S,5R)-3-hidroxi-5-((7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (300 mg, 0,679 mmol) en MeOH (5 ml) a 0 °C se añadió H₂O (1 ml) y K₂CO₃ (132,724 mg, 1,019 mmol). La mezcla de reacción se dejó alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Los volátiles se retiraron al vacío y el material en bruto se recogió en EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (2 x 20 ml). Las fracciones orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar el material en bruto, que después de la purificación por HPLC preparativa proporcionó 30 mg de 1-((3R,5S)-3-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-hidroxipiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona en forma de un sólido de color blanco.

45 HPLC prep.: Instrumento: instrumento de auto purificación Waters; Columna: Zorbax SB-C18 (250 x 21,2 mm); Fase móvil: Gradiente de metanol y TFA al 0,05 % en H₂O; Detector: PDA. CL/EM (M+H) = 288. RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 1,17 - 1,35 (m, 2 H), 1,67 - 1,90 (m, 1 H), 2,32 (d, J = 12,72 Hz, 1 H), 3,38 - 3,49 (m, 1 H), 3,77 - 3,96 (m, 1 H), 3,99 - 4,19 (m, 1 H), 4,23 - 4,44 (m, 1 H), 5,47 - 5,81 (m, 1 H), 6,00 - 6,21 (m, 1 H), 6,48 (d, J = 2,93 Hz, 1 H), 6,56 - 6,89 (m, 1 H), 7,08 (s a, 1 H), 8,04 - 8,20 (m, 1 H).

Ejemplo 18: 1-((2S,5R)-5-((5-Cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

50 Etapa 1. (2S,5R)-5-((5-Cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo. Preparado como en el Ejemplo 13: (2S,5R)-5-((5-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (190 mg, 56 %). CL/EM (M+H) = 400,1.

55 Etapa 2. 5-Cloro-N-((3R,6S)-6-metilpiperidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina. En un matraz que contenía (2S,5R)-5-((5-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (190 mg, 0,47 mmol) se añadió DCM (5 ml) y HBr/AcOH (5 ml). Después de agitar a 25 °C durante 3 h, se añadieron 50 ml de éter dietílico y la reacción se agitó durante 15 min y se filtró. El sólido se secó para dar 5-cloro-N-((3R,6S)-6-metilpiperidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina en forma de la sal de HBr (170 mg, 83 %). CL/EM (M+H) = 266,1.

Etapa 3. Preparación de 1-((2S,5R)-5-((5-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-

ona

En un matraz que contenía sal de HBr de 5-cloro-N-((3R,6S)-6-metilpiperidin-3-il)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-amina (170 mg, 0,49 mmol) se añadió DCM (5 ml) y base de Hunigs (0,24 ml, 2,8 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y después se añadió gota a gota cloruro de acrilóilo en DCM (0,04 ml en 2 ml de DCM). Después de la adición, la reacción se agitó a ta durante 1 h y después se vertió en agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se recogió, se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se retiró para dar un sólido de color amarillo, que se purificó por RP-HPLC para dar 1-((2S,5R)-5-((5-cloro-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metil-piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (33 mg, 21 %). CL/EM (M+H) = 320,1. RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) d ppm 1,24 - 1,45 (m, 3 H), 1,77 - 1,98 (m, 2 H), 2,01 - 2,16 (m, 2 H), 3,03 - 3,23 (m, 1 H), 4,12 (s a, 1 H), 4,45 - 4,74 (m, 2 H), 5,80 (dd, 1 H), 6,25 (dd, 1 H), 6,85 (dd, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H).

Ejemplo 19: 1-((3R,5S)-3-((7H-Pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona.

Etapa 1. (3S,5R)-3-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)-5-((7-tritil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. A una solución de (3R,5S)-3-amino-5-((*tert*-butildimetil-silil)oxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (del ej. 17:etapa 6) (700 mg, 2,117 mmol) en n-BuOH (10 ml) se añadió 4-cloro-7-tritil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidina (1,257 g, 3,176 mmol), seguido de DIPEA (802 mg, 6,351 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a 120 °C durante una noche. Después de que la TLC (Éter de petróleo: EtOAc, 2:1) mostró que el material de partida se había consumido, la mezcla se concentró a sequedad para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (sílice, EtOAc/Éter de petróleo, 0-45 %) para dar (3S,5R)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5-((7-tritil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (708 mg, 48 %) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (M+H) 690,9.

Etapa 2. (3S,5R)-3-Hidroxi-5-((7-tritil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. A una solución de (3S,5R)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5-((7-tritil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (708 mg, 1,026 mmol) en THF (15 ml) se añadió TBAF (536,5 mg, 2,052 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se calentó y se agitó a 40 °C durante una noche. Después de que la TLC (EtOAc) mostrara que el material de partida se había consumido, la mezcla de reacción se separó entre EtOAc (20 ml) y H₂O (20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a sequedad para dar (3S,5R)-3-hidroxi-5-((7-tritil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en bruto (550 mg, 93 %) en forma de un sólido de color blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL/EM (M+H) 576,3.

Etapa 3. (3S,5R)-3-Metoxi-5-((7-tritil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. A una solución de (3S,5R)-3-hidroxi-5-((7-tritil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (550 mg, 0,955 mmol) en THF anhidro (10 ml) se añadió NaH (84 mg, 2,101 mmol) a 0 °C en una atmósfera de N₂. La suspensión resultante se agitó a 0 °C durante 10 min. Después, se añadió Mel (162,8 mg, 1,146 mmol) en THF anhidro (40 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de que la TLC (EtOAc) mostrara que el material de partida se había consumido, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (sílice, EtOAc: Éter de petróleo, 0-60 %) para dar (3S,5R)-3-metoxi-5-((7-tritil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (400 mg, 71 %) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (M+H) = 590,3.

Etapa 4. N-((3R,5S)-5-Metoxipiperidin-3-il)-7-tritil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-amina

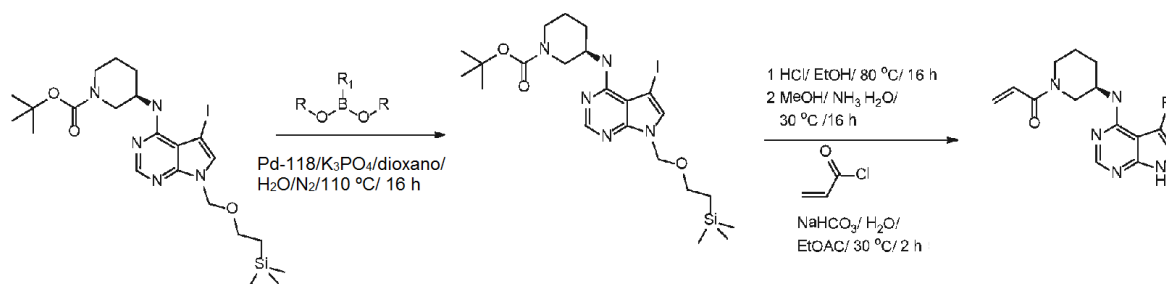
A una solución de (3S,5R)-3-metoxi-5-((7-tritil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (400 mg, 0,68 mmol) en DCM anhidro (4 ml) se añadió gota a gota HCl 4 M/dioxano (4 ml) a 0 °C. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. Después de que la TLC (EtOAc) mostrara que el material de partida se había consumido, la mezcla se concentró a sequedad para dar N-((3R,5S)-5-metoxipiperidin-3-il)-7-tritil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-amina (356 mg, 100 %) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 5. 1-((3S,5R)-3-Metoxi-5-((7-tritil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. A una solución de N-((3R,5S)-5-metoxipiperidin-3-il)-7-tritil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-amina (356 mg, 0,68 mmol) en THF (10 ml) y NaHCO₃ sat. (ac.) (10 ml) se añadió acril-Cl (73,3 mg, 0,815 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. La TLC (EtOAc) mostró que el material de partida se había consumido por completo. La mezcla de reacción se separó entre THF y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para dar 1-((3S,5R)-3-metoxi-5-((7-tritil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona en bruto (348 mg, 100 %) en forma de un sólido de color blanco, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL/EM (M+H) = 544,0.

Etapa 6. 1-((3R,5S)-3-((7H-Pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. Una solución de 1-((3S,5R)-3-metoxi-5-((7-tritil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (348 mg, 0,64 mmol) en TFA (5 ml) se agitó a 40 °C durante una noche. La TLC (EtOAc) mostró que el material de partida se había consumido por completo. La mezcla se diluyó con THF y se concentró a sequedad para dar el producto en bruto,

Ejemplo	CL/EM	NOMBRE IUPAC
23	367	1-[(3R)-3-[[5-(5-fluoropiridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona
24	379	1-[(3R)-3-[[5-(5-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona
25	364	1-[(3R)-3-[[5-(2-hidroxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona
26	349	1-[(3R)-3-[[5-(piridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona
27	419	4-(4-[[[(3R)-1-acriloilpiperidin-3-il]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-N,N-dimetilbenzamida
28	352	1-[(3R)-3-[[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona
29	434	4-(4-[[[(3R)-1-acriloilpiperidin-3-il]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-N-(propan-2-il)benzamida
30	363	1-[(3R)-3-[[5-(6-metilpiridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona
66	363	(R)-1-(3-((5-(6-metilpiridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il) prop-2-en-1-ona
31	466	4-(4-[[[(3R)-1-acriloilpiperidin-3-il]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-2-cloro-N-ciclopropilbenzamida
32	427	1-[(3R)-3-[[5-(3-(metilsulfonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona
33	393	1-[(3R)-3-[[5-(6-etoxipiridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona
34	402	1-[(3R)-3-[[5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona
35	435	1-[(3R)-3-[[5-(2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona
36	435	1-[(3R)-3-[[5-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona
37	312	1-[(3R)-3-[[5-(ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona
38	364	1-[(3R)-3-[[5-[(E)-2-(furan-3-il)etenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona
39	328	1-[(3R)-3-[[5-(2-metilpropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona
40	298	1-[(3R)-3-[[5-(etenil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona

Los Ejemplos 23-40 se prepararon como se describe en el esquema posterior, usando procedimientos paralelos conocidos para los expertos en la materia y a la luz de la descripción del presente documento.



Etapa 1: Acoplamiento de Suzuki. Se preparó una solución 0,16 M de (R)-3-((5-yodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en dioxano. Se preparó una solución 0,63 M de K₃PO₄ en H₂O. Un monómero de boronato/ácido borónico (225 μmol, 1,8 equiv.) se dispensó a viales de reacción de 8 ml. Un volumen de 800 μl de solución de (R)-3-((5-yodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (125 μmol, 1,0 equiv.) se dispensó después en el vial, seguido de 400 μl de una solución de K₃PO₄ (250 μmol, 2,0 equiv.) y después Pd-118 (dicloruro de (1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferrocenopaladio) (4,9 mg, 7,5 μmol, 0,06 equiv.), todos en una atmósfera de N₂. Los viales se cerraron y se agitaron a 110 °C durante 16 h. El avance de la reacción se comprobó por CL-EM. Hasta la finalización, cada mezcla de reacción se filtró y se concentró mediante Speedvac®. El residuo se lavó con H₂O y se extrajo con EtOAc (1 ml x 3). Las fases orgánicas se recogieron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron mediante Speedvac® para dar un intermedio en bruto, que se usó directamente en la siguiente etapa.

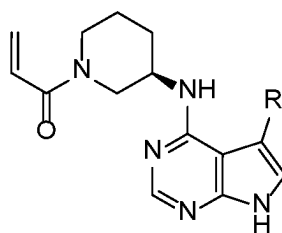
Etapa 2: Desprotección. Se preparó una solución mixta de HCl conc. (solución acuosa al 37 %) en EtOH (v/v 1:6). Un ml de la solución de HCl se dispensó en viales de 8 ml que contenían el intermedio en bruto de la Etapa 1. Los viales se taparon y se agitaron a 80 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó mediante Speedvac®. Se preparó una solución mixta de NH₃·H₂O en MeOH (v/v 1:4) y se dispensó 1 ml en cada vial. El vial se tapó y se agitó a 30 °C durante 16 h. El avance de la reacción se comprobó por CL-EM. Hasta la finalización, la reacción se filtró y se concentró para dar el intermedio en bruto, que se usó directamente para la etapa final.

Etapa 3: Acilación. Se preparó una solución saturada de NaHCO₃ en H₂O y se dispensó un ml a los viales que contenían el producto de la etapa 2. Después, se dispensó un ml de EtOAc a cada vial, seguido de cloruro de acrilóilo (250 μmol, 2,0 equiv.). Los viales se taparon y se agitaron a 30 °C durante 2 horas. El avance de la reacción se comprobó por CL-EM. Hasta la finalización, la mezcla se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto final.

Ejemplo 41: 1-((3aS,7aS)-1-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-6(2H)-il)-2-(trifluorometil)prop-2-en-1-ona.

Etapa 1. 1-((3aS,7aS)-1-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-6(2H)-il)-2-(trifluorometil)prop-2-en-1-ona. En un matraz de fondo redondo que contenía la amina (Ejemplo 8; 4-((3aR,7aS)-octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, 150 mg, 0,47 mmol) se añadió DCM (5 ml) y DIPEA (0,33 ml, 1,90 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadieron BOP (238 mg, 0,52 mmol) y ácido 2-(trifluorometil)acrílico (73,0 mg, 0,52 mmol). Después de 1 h, la reacción se vertió en agua/acetato de etilo y las fases se separaron. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se retiró para dar un aceite, que se purificó por cromatografía en columna (sílice, DCM/MeOH, 25 g) para dar una fracción principal. Esta se purificó adicionalmente por RP-HPLC para dar 1-((3aS,7aS)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-6(2H)-il)-2-(trifluorometil)prop-2-en-1-ona pura (114 mg, 65 %). CL/EM (M+H) 366,2.

Ejemplo 42-46:



en la que R = F, Me, Et, CN, CH₂CH₂OMe

Los ejemplos 42-46 se prepararon como se describe en los Ejemplos 1-3, pero usando Het-Cl = 4-cloro-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina o 4-cloro-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina o 4-cloro-5-etil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina o 4-cloro-5-(2-metoxietil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina.

Ejemplo	CL/EM (M+H)	Nombre IUPAC
42	290	1-((3R)-3-((5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
43	286	1-((3R)-3-((5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
44	300	1-((3R)-3-((5-etil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
45	297	4-(((3R)-1-acriloilpiperidin-3-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo
46	330	1-((3R)-3-((5-(2-metoxietil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

Ejemplo 47: 1-((3R)-3-((3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. CL/EM (M+H) 285.

Ejemplo 48: 1-((3aS,7aS)-1-(5-etinil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)octahidro-6H-pirrolo[2,3-c]piridin-6-il)prop-2-en-1-ona.

5 Etapa 1. (3aS,7aS)-1-(2,2,2-Trifluoroacetil)hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-6(2H)-carboxilato de bencilo

A una solución de (-)-(3aS,7aS)-hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-6(2H)-carboxilato de bencilo (3,85 g, 14,8 mmol) en DCM (15 ml) a 0 °C se añadió DIPEA (5,72 ml, 32,5 mmol), seguido de anhídrido trifluoroacético (2,2 ml, 15,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h y después se vertió en NaHCO₃ saturado/DCM. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se retiró para dar el (3aS,7aS)-1-(2,2,2-trifluoroacetil)hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-6(2H)-carboxilato de bencilo en bruto, que se usó sin purificación en la siguiente etapa. CL/EM (M+H) 357,1.

15 Etapa 2. 2,2,2-Trifluoro-1-((3aR,7aS)-octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)etanona. En un frasco Parr se añadió (3aS,7aS)-1-(2,2,2-trifluoroacetil)hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-6(2H)-carboxilato de bencilo (5,27 g, 14,8 mmol), etanol (30 ml) y Pd al 5 %/C (500 mg). La mezcla se agitó durante una noche a 0,28 MPa (40 psi) a 25 °C. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y el disolvente se retiró para dar 2,2,2-trifluoro-1-((3aR,7aS)-octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)etanona. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL/EM (M+H) 223,1.

20 Etapa 3. (3aS,7aS)-Hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-6(2H)-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo. En un matraz que contenía 2,2,2-trifluoro-1-((3aR,7aS)-octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)etanona (3,29 g, 14,8 mmol) se añadió DCM (30 ml), TEA (10,3 ml, 73,9 mmol) y Teoc-OSuc (4,19 g, 16,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante una noche y después se vertió en NaHCO₃ saturado/DCM. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se retiró para dar (3aS,7aS)-hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-6(2H)-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo. A (3aS,7aS)-hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-6(2H)-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo (5,42 g, 14,8 mmol) se añadió MeOH (25 ml) y K₂CO₃ (4,09 g, 29,6 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 4 h y después se filtró y se concentró. El residuo se recogió en DCM y se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera. El extracto orgánico se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se retiró para dar el producto deseado (3,2 g, 80 %). CL/EM (M+H) 271,2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ -0,17 - 0,03 (m, 9 H), 0,80 - 1,00 (m, 2 H), 1,26 (dd, 1 H), 1,33 - 1,72 (m, 4 H), 1,77 - 1,94 (m, 1 H), 1,99 - 2,16 (m, 1 H), 2,80 - 3,14 (m, 3 H), 3,34 (dd, 1 H), 3,56 - 3,76 (m, 2 H), 4,04 - 4,21 (m, 2 H), 5,27 (s, 1 H).

30 Etapa 4. 4-Cloro-5-((trimetilsilil)etinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina. En un matraz se añadió 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (5,0 g, 17,89 mmol), CuI (681 mg, 3,58 mmol), TMS-acetileno (3,79 ml, 26,8 mmol), Pd(PPh₃)₄ (1,06 g, 0,89 mmol), THF (100 ml), DMF (33 ml) y TEA (1,28 ml). La reacción se agitó a ta durante 16 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se recogió en DCM (300 ml). La mezcla se lavó con agua (3 x 75 ml), se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se retiró para dar un aceite, que después de cromatografía (sílice, EtOAc al 70 %/Hep) dio el producto deseado (3,8 g, 85 %). CL/EM (M+H) 250,0. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,26 (s a, 9 H), 8,09 (d, J = 2,34 Hz, 1 H), 8,64 (s, 1 H).

40 Etapa 5. (3aS,7aS)-1-(5-((Trimetilsilil)etinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-6(2H)-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo. En un matraz de fondo redondo que contenía (3aS,7aS)-hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-6(2H)-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo (1,94 g, 7,17 mmol) se añadió i-PrOH (20 ml), DIPEA (1,89 ml, 10,8 mmol) y 4-cloro-5-((trimetilsilil)etinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1,79 g, 7,17 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h (la CL/EM muestra el producto deseado; tms intacto). El disolvente se retiró al vacío y el residuo se diluyó con DCM/H₂O. Las fases se separaron y la fase orgánica se recogió, se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se retiró para dar el material en bruto, que se purificó por cromatografía (sílice, EtOAc/MeOH) para dar

(3aS,7aS)-1-(5-((trimetilsilil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-6(2H)-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo (1,3 g, 38 %). CL/EM (M+H) 484,2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ -0,07 (s, 9 H), 0,42 (s, 9 H), 0,63 - 1,11 (m, 2 H), 1,19 - 1,36 (m, 1 H), 1,60 - 2,15 (m, 4 H), 2,38 - 2,63 (m, 1 H), 3,25 - 3,73 (m, 2 H), 3,90 - 4,22 (m, 4 H), 4,26 - 4,48 (m, 1 H), 4,51 - 4,76 (m, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 11,86 (s a, 1 H). Etapa 6. 5-Etnil-4-((3aR,7aS)-octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina.

En un matraz que contenía (3aS,7aS)-1-(5-((trimetilsilil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-6(2H)-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo (800 mg, 1,65 mmol) se añadió THF (10 ml) y TBAF (3,64 ml, 1 M en THF). Después de agitar a ta durante 48 h, la reacción se vertió en agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se recogieron, se secaron (Na₂SO₄) y el disolvente se retiró para dar un aceite (no producto). La fase acuosa se ajustó a pH ~10 y después se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y el disolvente se retiró para dar 1-((3aS,7aS)-1-(5-etnil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-6(2H)-il)prop-2-en-1-ona en bruto (442 mg), que se usó en la siguiente etapa sin purificación. Etapa 7. 1-((3aS,7aS)-1-(5-Etnil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-6(2H)-il)prop-2-en-1-ona. En un matraz que contenía 5-etnil-4-((3aR,7aS)-octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (442 mg, 1,65 mmol) se añadió DCM (7 ml) y TEA (0,51 ml, 3,64 mmol). El matraz se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota cloruro de acrilóilo (189 mg en 5 ml de DCM) durante 5 minutos. Después de que se completara la adición, la reacción se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en agua y las fases se separaron. La fase orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se retiró para dar un aceite, que se purificó por RP-HPLC para dar 1-((3aS,7aS)-1-(5-etnil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-6(2H)-il)prop-2-en-1-ona (197 mg, 37 %). CL/EM (M+H) 322,1. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,49-2,03 (m, 4 H), 3,40 - 3,93 (m, 4 H), 4,05 (s, 1 H) 4,15 - 4,59 (m, 3 H), 5,42 (d, 1 H), 5,97 - 6,19 (m, 1 H), 6,39 (dd, 1 H), 6,80 (dd, 1 H), 7,66 (d, 1 H), 8,10 - 8,27 (m, 1 H), 12,13 (s a, 1 H).

Ejemplo 49: 1-[(3aS,7aR)-1-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)octahidro-6H-pirrolo[2,3-c]piridin-6-il]prop-2-en-1-ona.

Etapa 1. 3-(Ciano((difenilmetileno)amino)metil)pentanodioato de dimetilo. En un matraz que contenía 2-((difenilmetileno)amino)acetónitrilo (4,0 g, 18,16 mmol) en THF a -78 °C se añadió DBU (1,6 ml, 9,08 mmol) y (E)-pent-2-enedioato de dimetilo. La mezcla se agitó a -78 °C durante una noche y después a ta durante 24 h. El disolvente se retiró al vacío y el material en bruto se purificó por cromatografía (sílice, EtOAc/Hep, del 0 al 30 %) para dar 3,9 g de 3-(ciano((difenilmetileno)amino)metil)pentanodioato de dimetilo. CG/EM 378. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,48 - 2,57 (m, 1 H), 2,66 (d, J = 6,25 Hz, 2 H), 2,78 - 2,89 (m, 2 H), 3,59 (s, 6 H), 4,51 (d, J = 4,49 Hz, 1 H), 7,17 - 7,22 (m, 2 H), 7,30 - 7,37 (m, 2 H), 7,40 - 7,46 (m, 1 H), 7,47 - 7,53 (m, 3 H), 7,58 - 7,63 (m, 2 H).

Etapa 2. 2-(1-Benzhidril-2-ciano-5-oxopirrolidin-3-il)acetato de metilo. En un matraz que contenía 3-(ciano((difenilmetileno)amino)metil)pentanodioato de dimetilo se añadió HOAc (5,0 ml) y Na(OAc)₃BH (5,3 g, 24 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche y después se concentró y se diluyó con NaHCO₃ saturado/EtOAc. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó (MgSO₄). El disolvente se retiró para dar un material en bruto, que después de cromatografía (sílice, EtOAc/Hep, del 0 al 50 %) dio 2-(1-benzhidril-2-ciano-5-oxopirrolidin-3-il)acetato de metilo (2,5 g, 73 %). CL/EM (M+H) 349,2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,34 - 2,46 (m, 2 H), 2,64 - 2,77 (m, 2 H), 2,89 - 3,10 (m, 2 H), 3,64 (s, 3 H), 3,88 (d, J = 3,12 Hz, 1 H), 4,53 (d, J = 7,61 Hz, 1 H), 6,54 (d, J = 13,27 Hz, 1 H), 7,05 - 7,17 (m, 1 H), 7,25 - 7,43 (m, 8 H).

Etapa 3. 1-Benzhidril-tetrahydro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2,5(3H,6H)-diona. En un frasco Parr se añadió 2-(1-benzhidril-2-ciano-5-oxopirrolidin-3-il)acetato de metilo (2,5 g, 7,2 mmol), MeOH (10 ml) y PtO₂ (200 mg). La reacción se agitó durante una noche en una atmósfera de 0,28 MPa (40 psi) de H₂, 60 °C durante 30 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y el disolvente se retiró al vacío para dar 1-benzhidril-tetrahydro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2,5(3H,6H)-diona en bruto (2,2 g, 96 %), que se usó sin purificación adicional.

CL/EM (M+H) 321,2.

Etapa 4. 1-Benzhidriooctahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina. En un matraz que contenía 1-benzhidril-tetrahydro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2,5(3H,6H)-diona (1,0 g, 3,1 mmol) se añadió THF (5 ml) y LAH (474 mg, 12,5 mmol). La reacción se agitó a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se trató usando un tratamiento de Fisher. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se lavó con metanol. El disolvente se concentró para dar 1-benzhidriooctahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina en bruto (900 mg, 98 %), que se usó sin purificación adicional. CL/EM (M+H) 293,2. Etapa 5. 1-Benzhidril-6-tosilooctahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina. En un matraz que contenía 1-benzhidril-6-tosilooctahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (900 mg, 3,08 mmol) se añadió DCM (10 ml), TEA (0,89 ml, 6,16 mmol) y TsCl (719 mg, 3,69 mmol). La reacción se agitó a ta durante una noche y después se vertió en DCM/agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se recogió, se secó (Na₂SO₄). El disolvente se retiró para dar un material en bruto, que se purificó por cromatografía para dar 1-benzhidril-6-tosilooctahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (400 mg, 29 %). CL/EM (M+H) 447,2.

Etapa 6. 1-Benzhidril-6-tosilooctahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina. En un frasco Parr que contenía 1-benzhidril-6-tosilooctahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (400 mg, 0,89 mmol) en etanol/ácido acético (10 ml/1 ml) se añadió Pd(OH)₂ (60 mg). La reacción se agitó en una atmósfera de 0,28 MPa (40 psi) de H₂ durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y el disolvente se retiró para dar 1-benzhidril-6-tosilooctahidro-1H-pirrolo[2,3-

c]piridina en bruto, que se usó sin purificación adicional. CL/EM (M+H) 281,1.

Etapas 7. 7-Tosil-4-((3aS,7aR)-6-tosiloctahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina.

5 En un matraz que contenía 4-cloro-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (276 mg, 0,89 mmol) se añadió n-BuOH (5 ml), 1-benzhidril-6-tosiloctahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (251 mg, 0,89 mmol) y DIPEA (1,14 ml, 6,53 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 4 h y después se diluyó con agua/acetato de etilo. Las fases se separaron y el extracto orgánico se recogió y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se retiró para dar el material en bruto, que se purificó por cromatografía (sílice, EtOAc/Hep, del 0 al 40 %) para dar dos picos con el mismo peso molecular. Pico 1 (isómero cis, 25 mg), comparado con el Ejemplo 8, Etapa 8, material tratado con TsCl. CL/EM (M+H) 552,0. Pico 2 (isómero trans, 85 mg): CL/EM (M+H) 552,1.

10 Etapa 8. 4-((3aR,7aR)-Octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina. En un matraz que contenía 7-tosil-4-((3aS,7aR)-6-tosiloctahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina pico 2 (100 mg, 0,18 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió NaHPO₄ (109 mg, 0,90 mmol) y Na/Hg (perlas 20-30). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche y después se filtró a través de Celite®. El disolvente se retiró y el material en bruto se diluyó con acetato de etilo/agua. El pH de la fase acuosa se ajustó a pH ~9 y después se extrajo con acetato de etilo
15 (3 x). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con agua, salmuera y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se retiró para dar 4-((3aR,7aR)-octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (35 mg, 80 %). CL/EM (M+H) 244,2.

20 Etapa 9. 1-((3aS,7aR)-1-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-6(2H)-il)prop-2-en-1-ona. En un matraz que contenía 4-((3aR,7aR)-octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (20 mg, 0,08 mmol) en DCM a 0 °C se añadieron DIPEA (0,06 ml, 0,33 mmol) y cloruro de acrilóilo (8,0 mg, 0,08 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h a 0 °C y después se diluyó con agua/DCM. Las fases se separaron y la fase orgánica se recogió y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se retiró para dar un material en bruto, que después de cromatografía (sílice, MeOH/DCM, del 0 al 10 %) dio 1-((3aS,7aR)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-6(2H)-il)prop-2-en-1-ona (6,5 mg, 27 %). CL/EM (M+H) 298,2.

25 **Ejemplo 50: 1-[(3R,4S)-4-metil-3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona.** Preparación de rac-1-((3R,4S)-3-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (del Ejemplo 11, Etapa 4). A una solución de N-((3R,4S)-4-metilpiperidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (410 mg, 1,530 mmol) en THF (20 ml) y NaHCO₃ ac. (15 ml) a 0 °C se añadió cloruro de acrilóilo (152 mg, 1,683 mmol, 1,1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas. Después de que la TLC (EtOAc/MeOH, 10:1) mostrara que la reacción estaba completa, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH/EtOAc, 2 %-10 %) y se liofilizó para dar rac-1-((3R,4S)-3-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (150 mg, 34 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,53 (s a, 1H), 8,08 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 7,32 - 7,20 (m, 1H), 7,08 (s a, 1H), 6,81 (dt, J = 10,5, 17,3 Hz, 1H), 6,59 (s a, 1H), 6,12 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,69 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,65 - 4,39 (m, 1H), 4,27 - 4,04 (m, 1H), 3,94 - 3,71 (m, 1H), 3,16 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,08 - 2,96 (m, 1H), 2,89 - 2,77 (m, 1H), 2,71 - 2,60 (m, 1H), 2,46 - 2,28 (m, 1H), 1,82 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 1,29 - 1,12 (m, 1H), 0,94 (dd, J = 6,0, 12,3 Hz, 3H). CLEM (M+H) 286,1.

40 **Ejemplo 51: rac-1-[(3aR,7aR)-1-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)octahidro-6H-pirrolo[2,3-c]piridin-6-il]prop-2-en-1-ona.** Se preparó como en el Ejemplo 8, excepto porque se usó rac-(3aR,7aR)-hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-6(2H)-carboxilato de bencilo en lugar del material ópticamente activo en la Etapa 7. CL/EM (M+H) 298,2. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,58 (s, 1H) 8,09-8,07 (d, J = 9,2 Hz, 1H) 7,115 (s, 1H), 6,82-6,78 (m, 1H), 6,51 (m, 1H), 6,05-6,01 (m, 1H), 5,69-5,85 (m, 1H), 4,69-4,68 (m, 0,5H), 4,27 (s, 1H), 3,90-3,74 (m, 3H), 3,13-3,24 (m, 2H), 2,74-2,71 (m, 0,5H), 2,19-1,74 (m, 4,5 H).

45 **Ejemplo 52: 1-[2-(Hidroximetil)-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona (rac-cis/trans).** Se preparó como en el Ejemplo 7, excepto porque no se realizó ninguna separación de diastereómeros o enantiómeros. CL/EM (M+H) 302,2.

Ejemplo 53: (R)-1-(3-((5-(2-hidroxil-2-metilpropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona.

50 Etapa 1. 1-(4-Cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metilpropan-2-ol. A una solución de NaH (343 mg, 8,57 mmol) en 20 ml de THF enfriado con un baño de hielo, se añadió 5-bromo-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1000 mg, 4,32 mmol). Después de 10 min, la reacción se enfrió con un baño de hielo seco/acetona. Se añadió BuLi (1,6 M; 4,02 ml, 6,43 mmol). Después de 30min, se añadió lentamente 2,2-dimetiloxirano (927 mg, 12,9 mmol). La reacción se dejó calentar a ta lentamente. después se agitó a ta durante una noche. Se añadió lentamente NH₄Cl (10 %, 20 ml). La
55 reacción se agitó durante 15min. La mezcla se concentró al vacío para retirar el disolvente orgánico. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). La fase orgánica combinada se secó y se concentró. El residuo se purificó por CombiFlash® (columna de 40 g, EA del 10 al 100 % en heptano) para dar 549 mg de 1-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metilpropan-2-ol (56,5 %). CL/EM (M+H) 226,2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,63 (a,

1H), 8,59 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 3,14 (s, 2H), 1,29 (s, 6H).

Etapa 2. (R)-3-((5-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución del pirrolopirimidin 1-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metilpropan-2-ol (140 mg, 0,62 mmol) en 5 ml de dioxano/H₂O (8:4) se añadió (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (124 mg, 0,62 mmol) y carbonato potásico (172 mg, 1,24 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 110 °C durante 5 días. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se concentró. La mezcla acuosa se diluyó con 5 ml de agua y se extrajo con EtOAc (3 x). La fase orgánica combinada se lavó con agua (4 x) y salmuera y se secó (Na₂SO₄), después se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 % en heptano) para dar (R)-3-((5-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (85 mg, rendimiento del 35 %). CL/EM (M+H) 390,4.

Etapa 3. (R)-2-Metil-1-(4-(piperidin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)propan-2-ol. A una solución de (R)-3-((5-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (85 mg, 0,22 mmol) en 5 ml de THF se añadió HCl (4 M en dioxano) (5 ml) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 3 h. La reacción se concentró. El residuo se disolvió en DCM y se concentró. El procedimiento se repitió 3 veces para dar 65 mg de (R)-2-metil-1-(4-(piperidin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)propan-2-ol en forma de una sal de HCl. CL/EM (M+H) 290,3.

Etapa 4. (R)-1-(3-((5-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. En un matraz que contenía (R)-2-metil-1-(4-(piperidin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)propan-2-ol (65 mg, 0,2 mmol), DIPEA (se necesitaron 10 equiv. para obtener la sal neutralizada y homogénea) y DCM (5 ml) a 0 °C se añadió cloruro de acrililo (18 mg, solución 0,200 mmol en 1 ml de DCM). Después de 45 min, la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de NaHCO₃ (5 ml) y las fases se repartieron. La fase acuosa se extrajo (2 x) con DCM y las fases orgánicas combinadas se concentraron para proporcionar el producto en bruto en forma de un sólido de color blanco. El sólido se purificó por HPLC de fase inversa para dar 15 mg del producto deseado. CL/EM (M+H) 344,2. RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,19 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,88-6,76 (m, 1H), 6,22-6,14 (m, 1H), 5,78-5,73 (m, 1H), 4,15-3,99 (m, 1H), 3,92-3,84 (m, 1H), 3,79-3,50 (3H), 2,89-2,74 (m, 2H), 2,20-2,05 (m, 1H), 2,00-1,769 (m, 2H), 1,73-1,58 (m, 1H), 1,30-1,15 (m, 3H), 1,18-1,149 (m, 3H).

Ejemplo 54: 1-((3S,4R)-3-((7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-fluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona.

Etapa 1. (3S,4R)-4-fluoro-3-((7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de bencilo. A una solución de 4-cloro-7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (308 mg, 0,779 mmol) y fluoruro de cesio (474 mg, 3,12 mmol) en DMSO (3,0 ml) se añadió (3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de bencilo (preparado de acuerdo con el documento WO2010/16005 y el documento WO2011/101161) (225 mg, 0,779 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 16 horas. Después de que la CLEM mostrara que la 4-cloro-7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina se había consumido por completo, la mezcla de reacción se diluyó con una mezcla 1:1 de DCM/agua (200 ml). La fase orgánica se extrajo y la fase acuosa se extrajo de nuevo con DCM (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para producir un producto en bruto, que se cargó en seco con Celite® en una columna Silicicle® 80 g HP y se purificó mediante cromatografía de fase normal (EtOAc al 25-75 %/heptanos a lo largo de 10 volúmenes de columna) para proporcionar (3S,4R)-4-fluoro-3-((7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de bencilo (400,0 mg, 84 %) en forma de un sólido incoloro. CLEM (M+H) 532,56.

Etapa 2. N-((3S,4R)-4-Fluoropiperidin-3-il)-7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina. En un frasco de hidrogenación seco, se añadió Pd al 10 %/C (175 mg) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una solución de (3S,4R)-4-fluoro-3-((7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de bencilo (400 mg, 0,654 mmol) en etanol anhidro (13,0 ml) y la mezcla resultante se hidrogenó en una atmósfera de 0,34 MPa (50 psi) de H₂ a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que la CLEM mostrara que el material de partida se había consumido por completo, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho fino de Celite® y la torta de filtro se lavó con etanol. El filtrado combinado se evaporó, se destiló azeotrópicamente con tolueno (5 x) a 75 °C para proporcionar el compuesto N-((3S,4R)-4-fluoropiperidin-3-il)-7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (312 mg, 100 %) en forma de un sólido incoloro, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3. 1-((3S,4R)-4-Fluoro-3-((7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. A una solución de N-((3S,4R)-4-fluoropiperidin-3-il)-7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (312 mg, 0,653 mmol) en CHCl₃ anhidro (15,0 ml) se añadió base de Hunig (0,6 ml, 4,0 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 2 °C y después se trató gota a gota con una solución de cloruro acrílico (0,053 ml, 0,653 mmol) en CHCl₃ anhidro (3,0 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y después de 35 minutos, la CLEM mostró que el compuesto N-((3S,4R)-4-fluoropiperidin-3-il)-7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina se había consumido por completo. La mezcla de reacción se enfrió a 2 °C y se inactivó con bicarbonato sódico acuoso al 10 % (15 ml). La fase orgánica se extrajo y la fase acuosa se extrajo de nuevo con cloroformo (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para producir un producto en bruto, que se cargó en seco con Celite® en una columna Silicicle® 80 g HP y se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal (EtOAc al 50-85 %/heptanos a lo largo de 10 volúmenes de columna) para proporcionar 1-((3S,4R)-4-fluoro-3-((7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (280,0 mg, 81 %) en

forma de un sólido incoloro. CLEM (M+H) 532,56.

Etapa 4. 1-((3S,4R)-3-((7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-fluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. Una solución de 1-((3S,4R)-4-fluoro-3-((7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (270,0 mg, 0,508 mmol) en ácido trifluoroacético (5,00 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se cargó en seco con Celite® en una columna Silicicle® 80 g HP y se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal (MeOH al 0-20 %/DCM a lo largo de 10 volúmenes de columna) para proporcionar 1-((3S,4R)-3-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-fluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (146,0 mg, 99 %) en forma de un sólido incoloro. CLEM (M+H) 290,41. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,58 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,91- 6,70 (m, 2H), 6,12 (t, J = 20 Hz, 1 H), 5,78 - 5,61 (m, 2H), 5,16 - 4,98 (m, 1H), 4,51 - 4,36 (m, 1H), 4,21 - 2,97 (m, 5H).

Ejemplo 55: (R)-1-(3-((5-(2-Hidroxietil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. Se preparó como en los Ejemplos 1-3, excepto porque se usó 5-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-cloro-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina como el compañero de Het-Cl. CL/EM (M+H) 316,3. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,31 - 2,06 (m, 4 H), 2,78 (d, J = 11,13 Hz, 2 H), 2,94 - 3,18 (m, 1 H), 3,47 - 3,87 (m, 3 H), 3,96 - 4,21 (m, 2 H), 5,11 - 5,67 (m, 2 H), 5,90 - 6,14 (m, 1 H), 6,50 - 6,90 (m, 2 H), 7,02 - 7,38 (m, 1 H), 8,03 (d, J = 13,08 Hz, 1 H), 11,25 (s a, 1 H).

Ejemplo 56: 1-(2-((7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)prop-2-en-1-ona. Se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 16, excepto porque no se realizó SFC quiral.

Ejemplo 57: 1-((3R,5S)-3-((7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-(dimetilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona.

Etapa 1. (R)-3-Oxo-5-((7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución de (3S,5R)-3-hidroxi-5-((7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (5,0 g, 8,68 mmol) en DCM (100 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (4,0 g, 9,55 mmol), después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después que la TLC (DCM/MeOH, 10:1) mostrara que el material de partida se había consumido por completo, la mezcla de reacción se concentró para dar el producto en bruto (7,8 g) en forma de un sólido de color amarillo, que se purificó por HPLC prep. para dar (R)-3-oxo-5-((7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,7 g, 74 %) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (M+H) 574,5.

Etapa 2. (3S,5R)-3-(Dimetilamino)-5-((7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. En un frasco de hidrogenación seco, se añadió Pd seco al 10 %/C (300 mg) en una atmósfera de Ar. Se añadió una solución de (R)-3-oxo-5-((7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (600 mg, 1,05 mmol) en NHMe₂ 2 M/MeOH (20 ml) y la mezcla resultante se hidrogenó a 0,34 MPA (45 psi) de H₂ a 20 °C durante una noche. Después de que la TLC (DCM/MeOH/NH₃OH = 10:1:1) indicara que el material de partida se había consumido por completo y de que se habían formado dos nuevos puntos, la solución de reacción se filtró a través de una capa de Celite® y la torta se lavó tres veces con MeOH. El filtrado combinado se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (sílice, MeOH/NH₃/DCM, 0-8 %) para proporcionar (3S,5R)-3-(dimetilamino)-5-((7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg, 15,8 %) en forma de un aceite y (3S,5S)-3-(dimetilamino)-5-((7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (300 mg, 47,6 %) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (M+H) 603,5 (pico 1); CL/EM (M+H) 603,5 (pico 2).

Etapa 3. (3S,5R)-N3,N3-Dimetil-N5-(7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3,5-diamina. A una solución de (3S,5R)-3-(dimetilamino)-5-((7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino) piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg, 0,660 mmol) en dioxano (10 ml) se añadió gota a gota HCl 4 N/ dioxano (6 ml) a 0 °C y se agitó a ta durante 4 h. Después que la TLC (DCM/MeOH, 10:1) indicara que la reacción estaba completa, la mezcla de reacción se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (sílice, MeOH/DCM, 0-10 %) para dar (3S,5R)-N3,N3-dimetil- N5-(7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3,5-diamina (100 mg, 100 %) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (M+H) 503,5.

Etapa 4. 1-((3S,5R)-3-(Dimetilamino)-5-((7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. A una solución agitada de (3S,5R)-N3,N3-dimetil-N5-(7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3,5-diamina (100 mg, 0,199 mmol) en THF (10 ml) /solución ac. de NaHCO₃ (10 ml) se añadió gota a gota cloruro de acrililoilo (19,8 mg, 0,219 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 horas. Después que la TLC (DCM/MeOH, 10:1) mostrara que el material de partida se había consumido por completo, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar el producto en bruto, que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. CL/EM (M+H) 557,5.

Etapa 5. 1-((3R,5S)-3-((7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-(dimetilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona Se agitó 1-((3S,5R)-3-(dimetilamino)-5-((7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (50 mg, 0,089 mmol) en TFA (3 ml) a 30 °C durante una noche. Después de que la TLC (DCM/MeOH/NH₄OH, 10:1:1) indicara que el material de partida se había consumido por completo, la mezcla de reacción se concentró al vacío

para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía (sílice, MeOH/NH₃/DCM, 0-10 %) y se purificó adicionalmente mediante HPLC prep. para dar 1-((3R,5S)-3-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-(dimetilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (17 mg, 30,3 %) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (M+H) 315,2. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,53 (s a, 1H), 8,16 - 8,07 (m, 1H), 7,49 - 7,31 (m, 1H), 7,12 - 7,06 (m, 1H), 6,81 (dd, J = 10,5, 16,8 Hz, 1H), 6,55 (s a, 1H), 6,13 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,71 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,68 - 4,49 (m, 1H), 4,27 (d, J = 12,0 Hz, 0,69H), 4,11 (s a, 1,51H), 2,98 - 2,81 (m, 1H), 2,64 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 2,44 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 2,36 - 2,16 (m, 6H), 1,72 - 1,50 (m, 1H).

Ejemplo 58: (3S,5R)-5-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-1-acriloilpiperidin-3-carbonitrilo.

Etapa 1. (5R)-3-ciano-5-((7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

10 A una mezcla de (R)-3-oxo-5-((7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (véase Ejemplo 57) (1,0 g, 1,74 mmol) y TOS-MIC (693,7 mg, 3,83 mmol) en DME (30 ml) a 0 °C se añadió en porciones *t*-BuOK (624,4 mg, 5,58 mmol) y EtOH (176,3 mg, 3,83 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 0,5 horas, después la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Después que la TLC (DCM/MeOH, 10:1) indicara que la reacción estaba completa, la solución de reacción se filtró y se concentró a sequedad para proporcionar un producto en bruto que se purificó por TLC prep. (Éter de petróleo/EtOAc, 2:1) para proporcionar

15 (5R)-3-ciano-5-((7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (200 mg, 20 %) en forma de un sólido de color amarillo. CL/EM (M+H) 585,7.

Etapa 2. (5R)-5-((7-Tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-3-carbonitrilo. A una solución de (5R)-3-ciano-5-((7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (235 mg, 0,41 mmol) en DCM (1,5 ml) a 0 °C se añadió TFA (229,0 mg, 2,0 mmol). La reacción se agitó a ta durante 12 horas. Después de que la TLC (Éter de petróleo/EtOAc, 1:1) indicara que la reacción estaba completa, la mezcla de reacción se concentró al vacío para dar (5R)-5-((7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-3-carbonitrilo (235 mg, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo. CL/EM (M+H) 485,2.

20

Etapa 3. (5R)-1-Acrloil-5-((7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-3-carbonitrilo. A una solución agitada de (5R)-5-((7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-3-carbonitrilo (100 mg, 0,206 mmol) en THF (3 ml)/solución ac. de NaHCO₃ (2,5 ml) a 0 °C se añadió gota a gota cloruro de acrililo (22,4 mg, 0,247 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 horas. Después que la TLC (DCM/MeOH, 20:1) indicara que la reacción estaba completa, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2), los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar el producto en bruto, que se purificó adicionalmente por TLC prep. (Éter de petróleo/EtOAc, 1:1) para dar (5R)-1-acriloil-5-((7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-3-carbonitrilo (80 mg, 72 %) en forma de un sólido de color amarillo. CL/EM (M+H) 539,2.

25

30

Etapa 4. (3S,5R)-5-((7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-1-acriloilpiperidin-3-carbonitrilo. Una solución de (5R)-1-acriloil-5-((7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-3-carbonitrilo (80 mg, 0,272 mmol) en TFA (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de que la TLC (Éter de petróleo/EtOAc, 1:1) indicara que queda un 20 % de material de partida, la reacción se calentó a 30 °C durante 5 h más. Después de que la CLEM indicara la finalización, la mezcla de reacción se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó adicionalmente por TLC prep. (Éter de petróleo/EtOAc, 1:1) para dar (5R)-5-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-1-acriloilpiperidin-3-carbonitrilo (12 mg, 10 % en 3 etapas) en forma de un sólido de color blanco. La HPLC quiral mostró que era una mezcla de *trans/cis*, que se purificó por SFC, proporcionando 1,4 mg del pico 1(*trans*) y 3,3 mg del pico 2 (*cis*): Condiciones de separación de SFC: Columna: ChiralPak AD (250 mm x 30 mm, 20 µm), Fase móvil: 50 % de EtOH+NH₃H₂O, 80 ml/min. Condiciones de SFC analítica: Columna: Chiralpak AD-H, D.I. 250 x 4,6 mm, 5 µm; Fase móvil: etanol (0,05 % de DEA) en CO₂ del 5 % al 40 %; Caudal: 2,35 ml/min; Longitud de onda: 220 nm. Pico 2: RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,20 (s a, 1H), 7,09 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,90 - 6,54 (m, 2H), 6,32 - 6,07 (m, 1H), 5,90 - 5,57 (m, 1H), 4,71 - 4,41 (m, 2H), 4,40 - 4,01 (m, 2H), 3,71 - 3,40 (m, 2H), 2,39 (s a, 1H), 2,17 (d, J = 9,0 Hz, 1H). CL/EM (M+H) 297,1.

35

40

45

Ejemplo 59: 1-((3aS,7aS)-3a-Metil-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-6(2H)-il)prop-2-en-1-ona (cis racémica).

Etapa 1. *rac*-(3aS,7aS)-6-Bencil-3a-metilhexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(7aH)-ona. Una mezcla de (3aS,7aS)-1,6-dibencil-3a-metilhexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(7aH)-ona (975 mg, 2,92 mmol), ciclohexeno (7,5 ml, 73 mmol) y Pd al 10 %/C (175 mg, 0,16 mmol) en etanol (14 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 1,5 h. Después de que la TLC indicara la conversión completa del material de partida, la reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró a presión reducida, dando (3aS,7aS)-6-bencil-3a-metilhexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(7aH)-ona (683 mg, 95 %) en forma de un aceite turbio. CL/EM (M+Na) 267,2.

50

55

Etapa 2. *rac*-(3aS,7aS)-6-Bencil-3a-metiloctahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina. En un matraz que contenía (3aS,7aS)-6-bencil-3a-metilhexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(7aH)-ona (677 mg, 2,77 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C se añadió LAH (150 mg, 3,95 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 1 h. La reacción se enfrió y se interrumpió

mediante la adición de agua (0,15 ml), NaOH al 15 % (0,15 ml) y agua (0,45 ml). La suspensión se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de Celite®. La concentración a presión reducida dio (3aS,7aS)-6-bencil-3a-metiloctahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridina (607 mg, 95 %) en forma de un aceite de color amarillo. CL/EM (M+H) 231,2.

5 Etapa 3. rac-4-((3aS,7aR)-6-Bencil-3a-metiloctahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-il)-7-tosil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina. En un matraz que contenía (3aS,7aS)-6-bencil-3a-metiloctahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridina (607 mg, 2,64 mmol) se añadió n-butanol (8,5 ml) 4-cloro-7-tosil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (815 mg, 2,65 mmol) y DIPEA (3,8 ml, 22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a ta y el disolvente se retiró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía (sílice, EtOAc/Heptano) para dar 4-((3aS,7aR)-6-bencil-3a-metiloctahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-il)-7-tosil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (913 mg, 69 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL/EM (M+H) 502,2.

10 Etapa 4. rac-4-((3aS,7aR)-6-Bencil-3a-metiloctahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina. En un matraz que contenía 4-((3aS,7aR)-6-bencil-3a-metiloctahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-il)-7-tosil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (908 mg, 1,81 mmol) se añadió MeOH (14,4 ml), agua (4,0 ml) y LiOH (124 mg, 5,1 mmol). La reacción se agitó a 60 °C durante 1 h. La reacción se diluyó con agua (30 ml) y diclorometano (30 ml) y el pH se ajustó a ~5 con HCl 1 M. Las fases se separaron y la solución acuosa se extrajo con diclorometano (20 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 4-((3aS,7aR)-6-bencil-3a-metiloctahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (628 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. CL/EM (M+H) 348,2.

20 Etapa 5. Separación quiral de rac-4-((3aS,7aR)-6-bencil-3a-metiloctahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina. Se purificó racemato de 4-((3aS,7aR)-6-bencil-3a-metiloctahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (622 mg) por SFC quiral (Chiralpak AD-H, 60/40 de CO₂/MeOH, 0,2 % de i-PrNH₂) para dar dos picos, el pico 1 se asignó como (4-((3aS,7aR)-6-bencil-3a-metiloctahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina, 263 mg, Tr = 3,97 min) y el pico 2 se asignó como (4-((3aR,7aS)-6-bencil-3a-metiloctahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina, 233 mg. Tr = 5,31 min). Etapa 6. 4-((3aR,7aS)-3a-Metiloctahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina. En un matraz que contenía (4-((3aR,7aS)-6-bencil-3a-metiloctahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina se añadió etanol (8,0 ml), ciclohexeno (2,0 ml, 20 mmol) y Pd(OH)₂ sobre carbono (263 mg, 0,38 mmol). La reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 1,5 h. La reacción se enfrió, se diluyó con metanol y se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró y el producto se precipitó en acetato de etilo para dar 4-((3aR,7aS)-3a-metiloctahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (184 mg, 96 %) en forma de un sólido incoloro. CL/EM (M+H) 258,2.

30 Etapa 7. 1-((3aS,7aS)-3a-Metil-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)hexahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-6(2H)-il)prop-2-en-1-ona. En un matraz que contenía 4-((3aR,7aS)-3a-metiloctahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (50 mg, 0,19 mmol) en DCM (3,0 ml) a 0 °C se añadió DIPEA (0,2 ml, 0,96 ml) y cloruro de acrilóilo (19 mg, 0,20 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 3 h y después se diluyó con agua/DCM (25/25 ml). El pH se ajustó a pH ~5 y las fases se separaron. El extracto orgánico se combinó, se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se retiró para dar el producto en bruto. El producto se precipitó con acetato de etilo/heptanos para dar 1-((3aS,7aS)-3a-metil-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)hexahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-6(2H)-il)prop-2-en-1-ona (49,6 mg, 83 %) en forma de un sólido incoloro. CL/EM (M+H) 312,2.

Ejemplo 60: 1-((3R,5R)-3-((7H-Pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-hidroxipiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona.

40 Etapa 1. N-((3R,5R)-1-Bencil-5-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)piperidin-3-il)-7-tosil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina. A una solución agitada de (3R,5R)-1-bencil-5-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)piperidin-3-amina (4 g, 12,479 mmol) en n-butanol (25 ml) se añadió 4-cloro-7-tosil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (4,608 g, 14,974 mmol) y DIPEA (4,443 ml, 24,957 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Después de que la TLC (EtOAc al 70 % en hexano) indicara que el material de partida se había consumido, el disolvente se retiró al vacío para proporcionar el compuesto en bruto, que se purificó por cromatografía (sílice, EtOAc/hexano 0-20 %) para proporcionar 5 g (68 %) de N-((3R,5R)-1-bencil-5-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)piperidin-3-il)-7-tosil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina en forma de un sólido de color amarillo claro. CL/EM (M+H) 592,0. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ -0,07 (s, 6 H), 0,87 (s, 9 H), 1,44 (d, J = 18,10 Hz, 1 H), 1,93 - 2,31 (m, 3 H), 2,37 (s, 3 H), 2,65 (d, J = 10,76 Hz, 1 H), 2,94 (s a, 1 H), 3,36 - 3,71 (m, 2 H), 3,81 - 3,98 (m, 1 H), 4,43 (s a, 1 H), 5,63 (s a, 1 H), 6,43 (d, J = 3,91 Hz, 1 H), 7,13 - 7,35 (m, 7 H), 7,47 (d, J = 3,91 Hz, 1 H), 8,06 (d, J = 8,31 Hz, 2 H), 8,39 (s, 1 H).

55 Etapa 2. N-((3R,5R)-1-Bencil-5-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)piperidin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina. A una solución agitada de N-((3R,5R)-1-bencil-5-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)piperidin-3-il)-7-tosil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (3 g, 5,069 mmol) en MeOH (15 ml) a 0 °C se añadió H₂O (3 ml) y K₂CO₃ (1,053 g, 7,603 mmol). La reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 16 h. Después de que la TLC (EtOAc al 70 % en hexano) indicara que el material de partida se había consumido por completo, el disolvente se retiró al vacío y el material en bruto se purificó por cromatografía (sílice, EtOAc/hexano, del 0 al 70 %) para proporcionar 1,5 g (68 %) de N-((3R,5R)-1-bencil-5-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)piperidin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (M+H) 437,8. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ -0,01 (s, 6 H), 0,86 (s, 9 H), 1,74 (d, J = 4,89 Hz, 2 H), 2,11 - 2,45 (m, 3 H), 2,80 (d, J = 8,31 Hz, 1 H), 3,38 - 3,70 (m, 2 H), 4,11 (s a, 1 H), 4,62 (s a, 1 H), 6,60 (s a, 1 H), 6,94 (d, J = 8,31 Hz, 1 H), 7,07 (t, J = 2,69 Hz, 1 H), 7,15 - 7,40 (m, 5 H), 8,06 (s, 1 H), 11,47 (s a, 1 H).

Etapa 3. N-((3R,5R)-5-((*terc*-Butildimetilsilil)oxi)piperidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina. Una solución de N-((3R,5R)-1-bencil-5-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)piperidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (600 mg, 1,371 mmol) en etanol se desgasificó con argón durante 15 min y después se cargó con Pd al 10 %/C (60 mg). La mezcla se hidrogenó usando un globo de hidrógeno durante 16 h. Después de que la TLC (MeOH al 10 %/DCM) indicara que no había material de partida presente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró para dar el material en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice 100-200, MeOH/DCM, del 0 al 8 %) para proporcionar 380 mg (80 %) de N-((3R,5R)-5-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)piperidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,00 (s a, 6 H), 0,82 (s, 9 H), 1,65 - 1,88 (m, 2 H), 2,56 - 2,42 (m, 3 H), 2,70 (d, J = 11,74 Hz, 1 H), 2,91 - 3,06 (m, 1 H), 3,96 (s a, 1 H), 4,40 (s a, 1 H), 6,57 (d, J = 1,47 Hz, 1 H), 6,88 - 7,12 (m, 2 H), 8,06 (s, 1 H), 11,46 (s a, 1 H).

Etapa 4. 1-((3R,5R)-3-((7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. A una solución agitada de N-((3R,5R)-5-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)piperidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (400 mg, 1,151 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C se añadió TEA (0,481 ml, 3,453 mmol), seguido de cloruro de acrilóilo (0,093 ml, 1,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Después de que la TLC (MeOH al 10 %/DCM) indicara que el material de partida se había consumido, la mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ ac. (10 ml) y después con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para proporcionar el material en bruto, que se purificó por cromatografía (sílice, MeOH/DCM del 0 al 5 %) para proporcionar 180 mg (39 %) de 1-((3R,5R)-3-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona en forma de un sólido de color amarillo claro. CL/EM (M+H) 401,8. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ -0,11 - 0,18 (m, 6 H), 0,76 - 0,92 (m, 9 H), 1,64 - 2,07 (m, 2 H), 2,55 - 2,63 (m, 1 H), 3,06 - 3,28 (m, 1 H), 3,77 - 4,26 (m, 3 H), 4,44 (s a, 1 H), 4,64 (d, J = 11,25 Hz, 1 H), 5,50 - 5,74 (m, 1 H), 5,96 - 6,15 (m, 1 H), 6,57 (d, J = 10,27 Hz, 1 H), 6,71 (td, J = 16,51, 10,51 Hz, 1 H), 7,08 (s a, 1 H), 7,13 - 7,30 (m, 1 H), 7,99 - 8,19 (m, 1 H), 11,51 (s a, 1 H).

Etapa 5. 1-((3R,5R)-3-((7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-hidroxipiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. A una solución agitada de 1-((3R,5R)-3-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-((*terc*-butildimetil-silil)oxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (100 mg, 0,249 mmol) en THF (1 ml) se añadió HCl 6 N (1 ml) a 0 °C. Se dejó que la mezcla resultante alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. Después de que la TLC (MeOH al 10 %/DCM) indicara que el material de partida se había consumido, la mezcla de reacción se basificó con una solución ac. saturada de NaHCO₃ y se extrajo con IPA al 20 % en DCM (5 x 30 ml). Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄) y se filtraron. El disolvente se retiró para proporcionar el compuesto en bruto, que se purificó por RP-HPLC para dar 25 mg de 1-((3R,5R)-3-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-hidroxipiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (M+H) = 288,0. RMN ¹H (400 MHz) δ 1,78 - 2,28 (m, 3 H), 2,83 - 3,01 (m, 1 H), 3,33 - 3,63 (m, 2 H), 3,76 - 3,97 (m, 1 H), 4,00 - 4,22 (m, 2 H), 4,45 - 4,67 (m, 1 H), 5,46 - 5,79 (m, 1 H), 5,97 - 6,26 (m, 1 H), 6,46 - 6,70 (m, 2 H), 6,78 (dd, J = 16,87, 10,51 Hz, 1 H), 7,06 (t, J = 3,18 Hz, 1 H), 8,06 - 8,23 (m, 1 H).

Ejemplo 61: 1-[(5R)-2,2-Dimetil-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona.

Etapa 1. N-(1-Bencil-6,6-dimetilpiperidin-3-il)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina. Un matraz que contenía 4-cloro-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (212 mg 0,688 mmol), 1-bencil-6,6-dimetil-piperidin-3-amina (200 mg, 0,688 mmol), DIEA (1,22 ml, 6,88 mmol) y n-BuOH (2,5 ml) se calentaron a 110 °C durante una noche. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (CombiFlash®, columna gold de 12 g, EA del 10 al 50 % en heptano) para dar 140 mg (41,6 %) de N-(1-bencil-6,6-dimetilpiperidin-3-il)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina.

CL/EM (M+H) 490,1.

Etapa 2. N-(6,6-Dimetilpiperidin-3-il)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina. A una solución de N-(1-bencil-6,6-dimetilpiperidin-3-il)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (100 mg, 0,204 mmol) en 5 ml de EtOH se añadieron 20 mg de Pd/C (5 %, 50 % de agua), seguido de HCOONH₄ (64,4 mg, 1,02 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 24 h. La reacción se dejó enfriar a ta y se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se separó y se concentró para dar 70 mg de N-(6,6-dimetilpiperidin-3-il)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina. CL/EM (M+H) 400,1.

Etapa 3. 1-(2,2-Dimetil-5-((7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. A una solución de N-(6,6-dimetilpiperidin-3-il)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (70 mg, 0,18 mmol) en cloroformo (5 ml) se añadió DIPEA (0,124 ml, 0,700 mmol). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió cloruro de acrilóilo (23,7 mg, 0,26 mmol) en 1 ml de CHCl₃. Después de 30 min, se añadió NaHCO₃ saturado (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. La fase orgánica se separó y se concentró para dar 80 mg de 1-(2,2-dimetil-5-((7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,38 (s, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,22 (d, 2H), 6,36 (d, 1H), 6,35-6,28 (m, 1H), 6,07-6,02 (m, 1H), 5,42-5,39 (m, 1H), 5,04-5,02 (m, 1H), 4,31-4,27 (m, 1H), 3,71-3,67 (m, 1H), 3,30-3,25 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,06-2,03 (m, 1H), 1,61-1,58 (m, 2H), 1,45 (d, 6H); m/z 454,1 (M+H).

Etapa 4. (R)-1-(5-((7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2,2-dimetilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. En un matraz que

contenía 1-(2,2-dimetil-5-((7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (80 mg, 0,17) se añadió THF (2 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió t-BuOK (0,348 ml, 0,3 mmol). El baño de hielo se retiró después de 1 h. Después de 1,5 h, se añadieron 0,5 ml (0,5 mmol) de t-BuOK adicional y la reacción se agitó a ta. Después de 2 h, la reacción se interrumpió con NH₄Cl (ac.) y la mezcla se extrajo con DCM. La capa de DCM se secó y el disolvente se retiró para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía (sílice, MeOH/DCM) para dar rac-1-(5-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2,2-dimetilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. El racemato se separó por HPLC quiral para dar dos picos. Ejemplo 61a: Enantiómero 1, 3,2 mg, TR 3,27, *m/z* 299,9 (M+H). Ejemplo 61b: Enantiómero 2, 4,4 mg, TR 3,92, *m/z* 299,8 (M+H).

Ejemplo 62: 3-(4-(((3R)-1-Acridoilpiperidin-3-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)propanonitrilo.

10 Etapa 1. (R)-3-((5-(2-Cianoetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. (a) En un matraz que contenía (R)-3-((5-(2-hidroxi)etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (400 mg, 1,11 mmol) en DCM (6,0 ml) a 0 °C se añadió CH₃SO₂Cl (0,10 ml, 1,33 mmol) y DIPEA (0,6 ml, 3,32 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y después se vertió en agua/DCM. Las fases se separaron y los extractos orgánicos se recogieron y se secaron (Na₂SO₄). El disolvente se retiró para dar (R)-3-((5-(2-((metilsulfonil)oxi)etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en bruto (540 mg), que se usó en la siguiente etapa sin purificación. (b) Al (R)-3-((5-(2-((metilsulfonil)oxi)etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en bruto (540 mg, 1,23 mmol) se añadió DMF (5 ml) y NaCN (303 mg, 6,1 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 30 min y después se vertió en agua/acetato de etilo. Las fases se separaron y el extracto orgánico se recogió y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se retiró para dar el material en bruto, que después de cromatografía (sílice, MeOH/DCM del 0 al 5 %) dio (R)-3-((5-(2-cianoetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (302 mg, 66 %). CL/EM (M+H) 371,4.

Etapa 2. (R)-3-(4-(Piperidin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)propanonitrilo. (c) En un matraz que contenía (R)-3-((5-(2-cianoetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (302 mg, 0,82 mmol) se añadió DCM (2 ml) y TFA (0,32 ml). La mezcla se agitó a ta durante 4 h y el disolvente se retiró para dar (R)-3-(4-(piperidin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)propanonitrilo en bruto, que se usó sin purificación adicional. CL/EM (M+H) 271,3. Etapa 3. 3-(4-(((3R)-1-Acridoilpiperidin-3-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)propanonitrilo. En un matraz que contenía (R)-3-(4-(piperidin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)propanonitrilo (53 mg, 0,20 mmol) en DCM (1,5 ml) a 0 °C se añadió DIPEA (0,10 ml, 0,58 mmol). Después de 30 min, se añadió cloruro de acridoilo (14,2 mg, 0,157 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h. La reacción se diluyó con NaHCO₃ saturado/DCM y las fases se separaron. La fase orgánica se recogió, se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se retiró. El material en bruto se purificó por cromatografía (sílice, MeOH/DCM, 5 - 8 %) para dar (R)-3-(4-(piperidin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)propanonitrilo (32 mg, 50 %). CL/EM (M+H) 325,4. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,29 - 1,52 (m, 1 H), 1,60 - 2,05 (m, 3 H), 2,59 - 2,76 (m, 2 H), 2,82 - 2,95 (m, 1 H), 2,99 - 3,24 (m, 3 H), 3,60 - 3,86 (m, 1 H), 3,95 - 4,22 (m, 2 H), 5,38 - 5,73 (m, 1 H), 5,86 - 6,21 (m, 2 H), 6,55 - 6,87 (m, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 7,94 - 8,18 (m, 1 H), 11,42 (s a, 1 H).

Ejemplo 63: 1-(((3R)-3-((2-(Piridin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona.

Etapa 1. 2,4-Dicloro-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina. A una suspensión de hidruro sódico (60 % en peso, 510 mg, 12,76 mmol) en DMF (15 ml) a 0 °C se añadió gota a gota una solución de 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (2 g, 10,63 mmol) en DMF anhidra (5 ml). Cuando se completó la adición, se añadió gota a gota cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (2,45 ml, 13,83 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C. Después de 1,5 horas, la mezcla de reacción se diluyó con agua y acetato de etilo. Las fases se separaron y el extracto orgánico se lavó con salmuera y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se retiró al vacío para dar el material en bruto, que después de cromatografía (sílice, EtOAc/Hex, 0-5 %) proporcionó 3,1 g (92 %) de 2,4-dicloro-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina en forma de un líquido de color amarillo claro. CL/EM 318,0.

Etapa 2. (R)-3-((2-cloro-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución agitada de 2,4-dicloro-7-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (2,85 g, 8,95 mmol) en n-butanol (100 ml) se añadió (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,79 g, 8,95 mmol) y DIPEA (7,80 ml, 44,77 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 horas. Después de que la TLC indicara la finalización de la reacción con trazas de MP sin reaccionar, la mezcla en bruto se concentró al vacío y se purificó por cromatografía CombiFlash® (usando acetato de etilo al 0-30 %/hexano) para proporcionar 2,5 g (58 %) de (R)-3-((2-cloro-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido pegajoso e incoloro. CL/EM (M+H) 482,4.

Etapa 3. (R)-3-((2-(Piridin-3-ilamino)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución agitada de (R)-3-((2-cloro-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,4 g, 2,90 mmol) en dioxano (30 ml) se añadió piridin-3-amina (314 mg, 3,34 mmol), Cs₂CO₃ (2,36 g, 7,26 mmol) y Xantphos (67 mg, 0,116 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó mediante el flujo subsuperficial de argón durante 30 minutos. Se añadió Pd₂(dba)₃ (53 mg, 0,058 mmol) a la mezcla de reacción, que después se calentó a 150 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 16 horas.

Después de que la TLC (EtOAc al 40 % en hexano) indicara la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía CombiFlash® (usando acetato de etilo al 0-80 %/hexano) para obtener 1,3 g (83 %) de (R)-3-((2-(piridin-3-ilamino)-7-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color blanquecino. CL/EM (M+H) 540,2.

Etapa 4. (R)-N4-(Piperidin-3-il)-N2-(piridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina. A una solución agitada de (R)-3-((2-(piridin-3-ilamino)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 0,556 mmol) en DCM (5 ml) se añadió gota a gota TFA (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que la TLC (EtOAc al 50% en hexano) indicara la finalización de la reacción, la reacción se concentró a presión reducida. El material en bruto se disolvió en metanol (6 ml) y se añadió gota a gota etileno diamina (0,5 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró y se repartió entre DCM y agua. La fase orgánica se separó y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar 210 mg (~100 %) de (R)-N4-(piperidin-3-il)-N2-(piridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina en forma de un sólido pegajoso de color pardo. CL/EM (M+H) 310,4.

Etapa 5. (R)-1-(3-((2-(Piridin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. A una solución agitada de (R)-N4-(piperidin-3-il)-N2-(piridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina (210 mg, 0,679 mmol) en DCM (5 ml) se añadió DIPEA (0,356 ml, 2,04 mmol) y cloruro de acrilóilo (0,06 ml, 0,747 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0 °C. Después de TLC (MeOH al 5 % en DCM) indicara la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con DCM/agua. Los extractos orgánicos se separaron y se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía CombiFlash® (usando MeOH al 0-3 %/DCM), seguido de trituración con éter-pentano para obtener 38 mg (16 %) de (R)-1-(3-((2-(piridin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,07 (a, 1H), 8,89-8,86 (m, 2H), 8,32-8,23 (m, 1H), 8,00-8,01 (m, 1H), 7,19-7,17 (m, 1H), 6,83-6,81 (m, 1H), 6,90-6,60 (m, 1H), 6,47 (a, 1H), 6,15-5,99 (m, 1H), 5,72-5,47 (m, 1H), 4,55-4,15 (m, 2H), 4,10-3,90 (1H), 3,21-2,60 (m, 2H), 2,20-1,92 (m 1H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,75-1,32 (m, 2H); m/z 364,2 (M+H).

Ejemplo 64: 1-[(3S,4R)-4-Hidroxi-3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona (rac-cis).

Etapa 1. 5,6-Dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo. Se añadió boc-anhídrido (61,4 ml, 267,7 mmol) a una solución agitada de 1,2,3,6-tetrahidropiridina (22 g, 265 mmol) en Na₂CO₃ al 10 % (74,8 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C y después a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió una solución saturada de NaCl a la mezcla de reacción y la mezcla acuosa se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar 5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (39,6 g, 81,8 %) en forma de un líquido de color amarillo pálido. Sistema de TLC: Fr = 0,5 (acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5,75-5,85 (m, 1H), 5,6-5,72 (m, 1H), 3,8 (d, 2H), 3,6 (dt, 2H), 2,15 (d, 2H), 1,4 (s, 9H). CGEM: (m/z) = 82,2 (M+ -Boc)⁺; (Pureza: 87,95 %).

Etapa 2. 7-Oxa-3-azabicyclo[4,1,0]heptano-3-carboxilato de *terc*-butilo. Se añadió en porciones bicarbonato sódico (29 g, 346,2 mmol) a una solución de 5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (39,6 g, 216,3 mmol) en DCM (871 ml) a 0 °C. Después, se añadió en porciones ácido m-cloroperbenzoico (78 g, 454,4 mmol) a 0 °C y se agitó durante 2 h a la misma temperatura y después a temperatura ambiente durante 2 h más. El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (malla 100-200), eluyendo con acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo para dar 7-oxa-3-azabicyclo[4,1,0]heptano-3-carboxilato de *terc*-butilo (29,25 g, 69 %) en forma de un líquido de color amarillo pálido. Sistema de TLC: Fr = 0,3 (acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,7 (t, 2H), 3,05-3,45 (señales de solapamiento, 4H), 1,7-2,0 (m, 2H), 1,4 (s, 9H). CGEM: (m/z) 199,2 (M⁺); (Pureza: 98%).

Etapa 3. 4-Azido-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y 3-azido-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución de 7-oxa-3-azabicyclo[4,1,0]heptano-3-carboxilato de *terc*-butilo (29 g, 145,7 mmol) en 1,4-dioxano (406 ml), se añadió agua (81 ml) y azida sódica (13,8 g, 212,7 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se calentó a 110 °C durante 12 h. Después de enfriar a ta, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (malla 100-200) mediante elución en gradiente con acetato de etilo del 10 % al 20 % en éter de petróleo para dar 4-azido-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (16,9 g) en forma de un líquido de color amarillo pálido y 3-azido-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4 g) en forma de un líquido de color amarillo. (Rendimiento combinado: 59%). Sistema de TLC: Fr = 0,3 (acetato de etilo al 40% en éter de petróleo). 4-azido-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,55 (d, 1H), 3,9 (dd, 1H), 3,8 (dd, 1H), 3,35-3,45 (m, 1H), 3,2-3,35 (m, 1H), 2,65-2,85 (a, 1H), 2,5-2,65 (a, 1H), 1,8 (dd, 1H), 1,4 (s, 9H). CLEM: (m/z) 143,1 (M+H-Boc)⁺; (Pureza: 98,5%).

3-azido-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,35 (d, 1H), 3,7-3,85 (ancho,

1H), 3,6-3,7 (ancho, 1H), 3,4-3,55 (m, 1H), 3,2-3,35 (ancho, 1H), 2,6-3,0 (solapamiento, 2H), 1,70-1,85 (m, 1H), 1,40 (s, 9H). CLEM: (m/z) = 143,1 (M+H-Boc)⁺; (Pureza: 98,7%).

5 Etapa 4. rac-(3S,4S)-4-Amino-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. Se añadió en porciones Pd al 10 %-C (5 g) a una solución de 4-azido-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (23 g, 181 mmol) en metanol (200 ml) durante 45 min en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 12 h en una atmósfera de globo de hidrógeno. La mezcla se filtró a través de Celite® y el lecho se lavó con metanol. El filtrado se concentró y el material en bruto se disolvió en DCM y se filtró de nuevo a través de Celite® para retirar el Pd residual. El filtrado se concentró para dar rac-(3S,4S)-4-amino-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (11,5 g, 76 %) en forma de un jarabe de color amarillo. Sistema de TLC: Fr = 0,3 (MeOH al 10 % en DCM). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,9-5,1 (s a, 1H), 3,60-4,0 (2H), 2,85-2,95 (m, 2H), 2,60-2,80 (a, 1H), 2,35-2,45 (m, 1H), 1,50-1,80 (solapamiento, 3H), 1,40 (s, 9H). CLEM: (m/z) = 217,15 (M+H)⁺; (Pureza: 96,5%). Etapa 5. Rac-(3S,4S)-3-((2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. En un matraz que contenía rac-(3S,4S)-4-amino-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (460 mg, 2,13 mmol) se añadió *n*-butanol (4 ml), 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (400 mg, 2,13 mmol) y DIPEA (2 ml, 10 mmol). La mezcla se calentó a 95 °C durante una noche. La reacción se vertió en EtOAc/Salmuera y las fases se separaron. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se retiró para dar el material en bruto, que después de cromatografía (sílice, EtOAc/Heptano) dio rac-(3S,4S)-3-((2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (549 mg, 70 %). CL/EM (M+H) 368,1. RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃) δ 1,10 1,72 (m, 10 H), 1,96 -2,11 (m, 1 H), 2,74 - 3,19 (m, 2 H), 3,59 - 4,37 (m, 4 H), 5,69 (s a, 1 H), 6,29 (s a, 1 H), 6,82 - 7,07 (m, 1 H), 10,82 (s a, 1 H).

25 Etapa 6. Rac-(3S,4R)-3-((2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-((4-nitrobenzoil)oxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una mezcla de rac-(3S,4S)-3-((2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,4 g, 1,09 mmol) en tolueno (6 ml) se añadió ácido 4-nitrobenzoico (0,254 g, 1,52 mmol) y trifetilfosfina (0,461 g, 1,74 mmol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno y se cerró herméticamente en un vial con un septo en su parte superior. Se añadió gota a gota DEAD (0,316 ml, 1,74 mmol) a la suspensión. Todos los sólidos se disolvieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se repartió entre salmuera y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con HCl 1 N, bicarbonato sódico saturado y después salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, EtOAc/Heptano) para dar rac-(3S,4R)-3-((2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-((4-nitrobenzoil)oxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (499,5 mg, 88 %). CL/EM (M+H) 517,2. Etapa 7. Rac-(3S,4R)-3-((2- Cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. En un matraz que contenía (3S,4R)-3-((2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-((4-nitrobenzoil)oxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (499 mg, 0,96 mmol) se añadió dioxano (8 ml) y NaOH (5 ml, solución 1 M). La mezcla se calentó a 50 °C durante 1 h y después se vertió en salmuera/EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con 25 ml de acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron a presión reducida para dar un material en bruto, que se purificó por cromatografía (sílice, EtOAc/Hep, del 0 al 100 %) para dar rac-(3S,4R)-3-((2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (183 mg, 51 %). CL/EM (M+H) 368,2. RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃) δ 1,37 - 1,49 (m, 10 H), 1,60 - 1,88 (m, 3 H), 3,08 - 3,90 (m, 4 H), 4,34 - 4,48 (m, 1 H), 6,35 (s a, 1 H), 6,47 (s a, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 10,42 (s a, 1 H). Etapa 8. Rac-(3S,4R)-3-((7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-4-ol. A una mezcla de rac-(3S,4R)-3-((2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,1826 g) en etanol (2 ml) se añadió ciclohexeno (2 ml) y HCl 1,25 M en metanol (1 ml). La mezcla se puso en una atmósfera de nitrógeno y se añadió Pd al 10 %-C y se sometió a reflujo durante una noche. Después de enfriar a ta, la mezcla se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró para dar rac-(3S,4R)-3-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-4-ol (150 mg, 98 %). CL/EM (M+H) 234,2. RMN ¹H (400 MHz) δ 1,89 - 2,20 (m, 3 H), 3,03 - 3,22 (m, 1 H), 3,36 - 3,53 (m, 2 H), 4,12 - 4,28 (m, 1 H), 4,51 - 4,73 (m, 1 H), 7,02 (s a, 1 H), 7,36 (s a, 1 H), 8,38 (s a, 1 H).

50 Etapa 9. Rac-1-((3S,4R)-3-((7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-hidroxipiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. A una mezcla de rac-(3S,4R)-3-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-4-ol (75 mg, 0,24 mmol) en DCM (2 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadió NMM (0,083 ml, 0,73 mmol). La mezcla se agitó en un baño de hielo durante 10 minutos, momento en el que se añadió gota a gota una solución de cloruro de acrilóilo (0,02 ml, 0,24 mmol) en DCM (0,5 ml) durante 10 minutos. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1,5 h. Se añadió DMF (3 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC para dar rac-1-((3S,4R)-3-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-hidroxipiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (7,1 mg). CL/EM (M+H) 288,18.

Ejemplo 65: Rac-1-((3R,5R)-3-((7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona.

60 Etapa 1. Rac-N-((3R,5R)-5-Metilpiperidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina. En un frasco Parr seco se añadió Pd/C (200 mg) en una atmósfera de N₂. Después, se añadió una solución rac-(3R,5R)-3-((2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (véase Ejemplo 14, Etapa 5, rac-trans, 559 mg, 1,398 mmol) en MeOH/THF (30 ml/10 ml) y la mezcla resultante se calentó a 40 °C en una atmósfera de 0,34 MPa (50 psi) de H₂ durante 3 días. La CLEM indicó que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtro se lavó con MeOH. El filtrado combinado se evaporó para dar rac-N-((3R,5R)-5-metilpiperidin-3-il)-7H-

pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (rac-trans, 413 mg, 100 %) en forma de un sólido de color rosa.

Etapa 2. Rac-1-((3R,5R)-3-((7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. A una solución de rac-N-((3R,5R)-5-metilpiperidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina ((413 mg, 1,542 mmol) en THF (20 ml) se añadió NaHCO₃ ac. saturado (15 ml) y cloruro de acrililo (154 mg, 1,70 mmol, 1,1 equiv.) a 0 °C. Después de 2 h a 0 °C, la TLC (EtOAc: MeOH = 10:1) indicó que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc: MeOH = 10:1) para dar rac-1-((3R,5R)-3-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (221 mg, 50 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,48 (s a, 1H), 8,30 - 8,04 (m, 1H), 7,13 - 6,96 (m, 2H), 6,83 (dd, J = 10,3, 16,8 Hz, 1H), 6,69 - 6,54 (m, 1H), 6,36 (dd, J = 10,5, 16,6 Hz, 1H), 6,08 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 5,89 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 5,66 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,35 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,47 - 4,20 (m, 1H), 4,04 - 3,84 (m, 2H), 3,61 - 3,37 (m, 2H), 2,88 - 2,75 (m, 1H), 2,15 (s a, 1H), 1,93 - 1,76 (m, 1H), 1,71 - 1,53 (m, 1H), 0,98 - 0,88 (m, 3H). CL/EM (M+H) 285,9.

Ejemplo 66. (R)-1-(3-((5-(6-Metilpiridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. Preparado como los derivados en los Ejemplos 23-40. CL/EM (M+H) 363,2.

Ejemplo 67. 1-(5-((7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2,2-dimetilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. Se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 61, excepto que fue sin separación quiral.

Ejemplo 68. 1-((2R,5S)-5-((7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. Se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 5, Etapa 9; RMN ¹H del pico 1 (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,53 (s a, 1H), 8,12 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 6,8, 18,8 Hz, 1H), 7,10 (s a, 1H), 6,89 - 6,71 (m, 1H), 6,56 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,10 (dd, J = 2,1, 16,7 Hz, 1H), 5,72-5,61 (m, 1H), 4,81 (s a, 0,5H), 4,56 (d, J = 10,3 Hz, 0,5H), 4,37 (s a, 0,5H), 4,20 - 3,95 (m, 1,5H), 2,96 (t, J = 11,9, 10 Hz, 0,5H), 2,60 (t, J = 12,0 Hz, 0,5H), 1,92 - 1,59 (m, 4H), 1,30 - 1,07 (m, 3H). obs. de 19 H; 19 exp. CL/EM (M+H) 286,2. OR = [α]_D²⁰ = +0,34 (c = 0,6, MeOH).

Ejemplo 69: 1-(5-((7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-(hidroximetil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. Se preparó como en el Ejemplo 7, excepto porque no se realizó ninguna separación de diastereómeros o enantiómeros. CL/EM (M+H) 302,2. Véase Ejemplo 52.

Ejemplos 70, 71 y 72:

Ejemplo 70: (S)-1-(3-((7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-3-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona.

Ejemplo 71: 1-(3-((7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-3-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona.

Ejemplo 72: (R)-1-(3-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-3-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona.

Etapa 1. 3-Metil 3-metilpiperidin-1,3-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo. A una solución de 3-metilpiperidin-1,3-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo (15 g, 0,062 mol) en THF (250 ml) se añadió gota a gota LHMDs (74,4 ml, 0,074 mol) a -65 °C en una atmósfera de protección de N₂. La mezcla de reacción se agitó a -65 °C durante 1 h. Se añadió gota a gota Mel (10,5 g, 0,074 mol). La solución resultante se agitó a -65 °C durante 2 h y a temperatura ambiente durante 1 h. La solución resultante se inactivó con NH₄Cl sat. (ac.) (200 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con MTBE (200 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para dar 3-metil-3-metilpiperidin-1,3-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo (15,86 g, 100 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,08 (s, 3 H), 1,32 - 1,47 (m, 12 H), 1,94 (s a, 1 H), 3,05 (d, J = 12,30 Hz, 2 H), 3,42 (s a, 1 H), 3,61 (s a, 3 H), 3,82 (s a, 1 H).

Etapa 2. 3-Metil 3-metilpiperidin-1,3-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo. A una solución de 3-metil-3-metilpiperidin-1,3-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo (15,86 g, 0,062 mol) en THF (100 ml) y H₂O (10 ml) se añadió LiOH·H₂O (7,76 g, 0,186 mol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo a 70 °C durante 6 h. Después de TLC que la (Éter de petróleo/EtOAc, 4:1, manchado con yodo) mostrara que el material de partida se había consumido, la mezcla se concentró a sequedad. El residuo se diluyó con H₂O (300 ml) y después se extrajo con MTBE (100 ml x 2). Las fases orgánicas se descartaron. La capa acuosa resultante se acidificó a pH 1 con HCl 1 M (ac.) y después se extrajo dos veces con MTBE. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para dar 3-metil-3-metilpiperidin-1,3-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo (13,97 g, 93 %) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 3. 3-Isocianato-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución de 3-metil-3-metilpiperidin-1,3-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo (5,97 g, 24,5 mmol) en tolueno anhidro (65 ml) se añadió gota a gota TEA (3,5 ml, 24,5 mmol) y DPPA (6 ml, 27 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min y después se sometió a reflujo a 90 °C durante 2 h. La reacción se vertió en agua enfriada con hielo (100 ml) y se extrajo con MTBE (100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a sequedad para dar 3-isocianato-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,9 g, 100 %) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó sin purificación en la siguiente etapa.

Etapa 4. 3-Amino-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. A una solución de 3-isocianato-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (5,89 g, 24,54 mmol) en THF (140 ml) se añadió NaOH 2 M (ac.) (140 ml). La solución resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante una noche. La TLC mostró que se había formado el producto deseado. La mezcla de reacción se acidificó a pH 1 con HCl 1 M (ac.) y después se extrajo con MTBE (200 ml x 3). Las fases orgánicas se descartaron. La capa acuosa resultante se basificó a pH 10 con NaOH 1 M (ac.) y después se extrajo con MTBE (250 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera a pH neutro, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para dar 3-amino-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,7 g, 36 %) en forma de un aceite incoloro que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃) δ d 1,09 (s, 3 H), 1,27 -1,40 (m, 2 H), 1,46 (s, 10 H), 1,53 - 1,65 (m, 2 H), 3,04 - 3,56 (m, 4 H). Etapa 5. 3-Metil-3-((7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. Se agitó 3-amino-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,3 g, 15,398 mmol) y 3-amino-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,9 g, 12,7 mmol) a 140 °C durante una noche. Después de que la TLC mostrara que el 3-amino-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo se había consumido, la mezcla se diluyó con DCM (80 ml). La capa de DCM se lavó con NaHCO₃ sat. (ac.) y salmuera y se concentró a sequedad para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía (sílice, EtOAc/éter de petróleo, 0-40 %) para dar 3-metil-3-((7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,4 g, 40 %) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 6. N-(3-Metilpiperidin-3-il)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina. A una solución de 3-metil-3-((7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3 g, 6,2 mmol) en dioxano (30 ml) se añadió gota a gota HCl 4 M/dioxano (30 ml) a 0 °C. Después de que la CL-EM mostrara que el material de partida se había consumido, la mezcla de reacción se concentró a sequedad para dar el producto en bruto (2,6 g, 100 %) en forma de un sólido de color blanco que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 7. 1-(3-Metil-3-((7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. A una solución de N-(3-metilpiperidin-3-il)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (2,5 g, 5,93 mmol) en THF (100 ml)/NaHCO₃ sat. (ac.) (100 ml) se añadió gota a gota cloruro de acrililo (0,64 g, 7,115 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Después de que la TLC mostrara que el material de partida se había consumido, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc(100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a sequedad para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía (sílice, EtOAc/éter de petróleo = 0-66 %) para dar 1-(3-metil-3-((7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (1,618 g, 62 %) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (M+H) 440,2.

Etapa 8. 1-(3-((7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-3-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. A una solución de 1-(3-metil-3-((7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (1 g, 2,277 mmol) en THF (10 ml) y H₂O (2 ml) se añadió LiOH·H₂O (0,2 g, 4,554 mmol) y t-BuOK (0,5 g, 4,554 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo a 65 °C durante 7 h. Después de que la TLC mostrara que el material de partida se había consumido casi completamente, la mezcla se neutralizó con AcOH y se concentró a sequedad para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía (sílice, MeOH/EtOAc, 0-6 %, 6-8 %) para dar 1-(3-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-3-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (180 mg)(97 % de pureza según CL-EM). El producto en bruto se purificó adicionalmente mediante SP1 (MeOH/EtOAc, 0-2 %) para dar 70 mg (12 %) de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,51 (s, 3 H), 1,58 (s a, 1 H), 1,75 (d, J = 8,53 Hz, 2 H), 3,12 - 3,26 (m, 3 H), 3,59 (d, J = 11,80 Hz, 1 H), 3,81 (s a, 1 H), 5,44 (s a, 1 H), 5,93 (s a, 1 H), 6,23 (s a, 1 H), 6,60 (s a, 2 H), 7,03 (d, J = 3,26 Hz, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 11,00 - 11,57 (m, 1 H).

Etapa 9. (R)-1-(3-((7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-3-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona y (S)-1-(3-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-3-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. Se separaron setenta miligramos de 1-(3-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-3-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona mediante SFC quiral para dar dos picos, asignados arbitrariamente: pico 1, (R)-1-(3-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-3-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (17 mg) y pico 2, (S)-1-(3-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-3-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (21,3 mg). Pico 1: (R)-1-(3-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-3-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,51 (d, J = 1,25 Hz, 3 H), 1,58 (s a, 1 H), 1,68 - 1,83 (m, 2 H), 1,76 (d, J = 8,78 Hz, 2 H), 3,07 (s a, 2 H), 3,30 (s a, 1 H), 3,60 (d, J = 13,55 Hz, 1 H), 3,78 (s a, 1 H), 5,50 (s a, 1 H), 5,96 (s a, 1 H), 6,20 (s a, 1 H), 6,57 (s a, 2 H), 7,03 (s a, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 11,24 (s a, 1 H). Pico 2: (S)-1-(3-((7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-3-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,51 (s, 3 H), 1,59 (s a, 2 H), 1,75 (d, J = 8,28 Hz, 2 H), 3,06 (s a, 2 H), 3,31 (s a, 1 H), 3,60 (d, J = 13,30 Hz, 1 H), 3,78 (s a, 1 H), 5,48 (s a, 1 H), 5,96 (s a, 1 H), 6,19 (s a, 1 H), 6,57 (s a, 2 H) 7,03 (d, J = 2,51 Hz, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 11,25 (s a, 1 H).

55 **Ejemplo 73: 1-[(3aS,7aS)-1-(2-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)octahidro-6H-pirrolo[2,3-c]piridin-6-il]prop-2-en-1-ona.**

Etapa 1. (3aS,7aS)-1-(2-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin- 6(2H)-carboxilato de bencilo. Una mezcla de (3aS,7aS)-hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-6(2H)-carboxilato de bencilo (Ejemplo 8, Etapa 7, pico 2) (464 mg, 1,786 mmol), Se calentaron DIPEA (1,15 g, 8,928 mmol) y 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (300 mg, 1,786 mol) en n-BuOH (6 ml) a 130 °C durante 8 horas. Después que la TLC (DCM/MeOH, 10:1) indicara que la reacción estaba completa, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a

sequedad, y el residuo se purificó por cromatografía (sílice, DCM/MeOH, 1 %-12 %) para dar (3aS,7aS)-1-(2-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-6(2H)-carboxilato de bencilo (350 mg, 50 %) en forma de un sólido de color pardo. CL/EM (M+H) 393,4. RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃) δ 1,73-1,76 (m, 1H), 2,17-2,04 (m, 3 H), 2,51 (s a, 1H), 3,05-2,41 (m, 2 H), 4,11-3,81 (m, 3 H), 4,81-4,47 (m, 3 H), 5,29-5,07 (m, 3 H), 6,79-6,35.

5 Etapa 2. 4-((3aR,7aS)-Octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina. En un frasco Parr seco, se añadió Pd/C (50 mg) en una atmósfera de Ar. Después, se añadió una solución de (3aS,7aS)-1-(2-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-6(2H)-carboxilato de bencilo (200 mg, 0,510 mol) en EtOH (15 ml) y la mezcla resultante se hidrogenó en una atmósfera de 0,31 MPa (45 psi) de H₂ a 25 °C durante 18 horas. Después que la TLC (DCM/MeOH, 10:1) indicara que el material de partida se había consumido, la mezcla de
10 reacción se filtró y la torta de filtro se lavó con EtOH. El filtrado combinado se evaporó para dar 4-((3aR,7aS)-octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (120 mg, 91,6 %) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (M+H) 259,2.

Etapa 3. 1-[(3aS,7aS)-1-(2-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)octahidro-6H-pirrolo[2,3-c]piridin-6-il]prop-2-en-1-ona. A una solución agitada de 4-((3aR,7aS)-octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (150 mg, 0,58 mol) y NaHCO₃ (150 mg, 1,74 mmol) en H₂O (8 ml) se añadió gota a gota cuidadosamente cloruro de acrilóilo (63 mg, 0,70 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Después de que la CL-EM mostrara que la 4-((3aR,7aS)-octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina se había consumido, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x4), la fase orgánica combinada se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por
20 cromatografía en columna para dar 1-[(3aS,7aS)-1-(2-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)octahidro-6H-pirrolo[2,3-c]piridin-6-il]prop-2-en-1-ona (56 mg, 30,9 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,655 (s, 1H), 6,72-6,71 (d, 2H), 6,41 (s, 1H), 6,09-6,05 (d, 1H), 5,64-5,61 (m, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,28-3,69 (m, 5H), 3,34-3,29 (d, 1H), 3,20 (s, 1H), 2,09-1,72 (m, 5H).

Ejemplos 74 y 75:

25 **Ejemplo 74: 1-[(3R,5R)-3-Metil-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona.**

Ejemplo 75: 1-[(3S,5S)-3-((7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilpiperidin-1-il]prop-2-en-1-ona. Véase Ejemplo 14 (Etapa 5) y Ejemplo 65 (Etapa 2).

Etapa 1. 1-[(3R,5R)-3-Metil-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona y 1-[(3S,5S)-3-((7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilpiperidin-1-il]prop-2-en-1-ona. rac-trans: 1-[(3R,5R)-3-((7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilpiperidin-1-il]prop-2-en-1-ona (véase Ejemplo 14, Etapa 5; El Ejemplo 65, Etapa 2) (150 mg) se separó mediante SFC quiral para dar dos picos asignados arbitrariamente: 1-[(3R,5R)-3-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilpiperidin-1-il]prop-2-en-1-ona (pico 1, 60 mg, 80 %) en forma de un sólido de color blanco y 1-[(3S,5S)-3-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilpiperidin-1-il]prop-2-en-1-ona (pico 2, 60 mg, 80 %) en forma de un sólido de color blanco. Condiciones de SFC: ChiralPak AD (250 mm x 30 mm, 5 µm); EtOH al
30 20 %, NH₃H₂O; 60 ml/min. Pico 1: 1-[(3R,5R)-3-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilpiperidin-1-il]prop-2-en-1-ona: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,51 (s a, 1H), 8,19 - 8,07 (m, 1H), 7,06 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,84 (dd, J = 10,2, 16,4 Hz, 1H), 6,70 - 6,55 (m, 1H), 6,35 (dd, J = 10,4, 16,7 Hz, 1H), 6,08 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 5,88 (dd, J = 2,3, 16,8 Hz, 1H), 5,66 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 5,35 (dd, J = 2,3, 10,5 Hz, 1H), 4,41 - 4,21 (m, 1H), 4,06 - 3,84 (m, 2H), 3,61 - 3,42 (m, 1H), 2,85 - 2,75 (m, 1H), 2,15 (s a, 1H), 1,99 - 1,78 (m, 1H), 1,73 - 1,50 (m, 1H), 1,23 (s, 1H), 1,00 - 0,86 (m, 3H). CLEM (M+H) 286,1.
40 Pico 2: 1-[(3S,5S)-3-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilpiperidin-1-il]prop-2-en-1-ona:

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,51 (s a, 1H), 8,19 - 8,05 (m, 1H), 7,06 (s a, 1H), 6,84 (dd, J = 10,3, 16,8 Hz, 1H), 6,69 - 6,55 (m, 1H), 6,35 (dd, J = 10,5, 16,6 Hz, 1H), 6,08 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,88 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 5,66 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 5,35 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,42 - 4,19 (m, 1H), 4,06 - 3,82 (m, 1H), 3,62 - 3,44 (m, 1H), 2,86 - 2,73 (m, 1H), 2,15 (s a, 1H), 1,96 - 1,77 (m, 1H), 1,72 - 1,53 (m, 1H), 1,23 (s a, 1H), 1,01 - 0,64 (m, 3H). CLEM (M+H) 286,1.
45

Ejemplo 76: 1-[(3aR,7aR)-1-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)octahidro-6H-pirrolo[2,3-c]piridin-6-il]prop-2-en-1-ona. Se preparó como en el Ejemplo 8, excepto porque se usó rac-(3aS,7aS)-hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-6(2H)-carboxilato de bencilo en la etapa 7. CL/EM (M+H) 298,0. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,58 (s, 1H), 8,09-8,07 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,82-6,78 (m, 1H), 6,51 (m, 1H), 6,05-6,01 (m, 1H), 5,69-5,85 (m, 1H), 4,69-4,68 (m, 0,5H), 4,27 (s, 1H), 3,90-3,74 (m, 3H), 3,13-3,24 (m, 2H), 2,74-2,71 (m, 0,5H), 2,19-1,74 (m, 4,5H).
50

Ejemplos 77 y 78:

Ejemplo 77: 1-[(3R,5R)-3-Metoxi-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona.

Ejemplo 78: 1-[(3R,5R)-3-Metoxi-5-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona.

55 Etapa 1. N-((3R,5R)-1-Bencil-5-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-3-il)-7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina. A una mezcla de 4-cloro-7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (16,3 g, 41,18 mmol) y (3R,5R)-1-bencil-5-((terc-

butildimetilsilil)oxi)piperidin-3-amina (12 g, 37,44 mmol) en n-BuOH (250 ml) se añadió DIPEA (14,5 g, 112,32 mmol). La mezcla se calentó a 110 °C durante 3 días. Después que la TLC (DCM/MeOH, 10:1) indicara que la reacción estaba completa, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a sequedad. El residuo se diluyó en EtOAc (800 ml) y agua (500 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía (sílice, EtOAc/PE, del 0 % al 30 %) para dar N-((3R,5R)-1-bencil-5-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)piperidin-3-il)-7-tritil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina (15 g, 65 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃) δ -0,02 (s, 6 H), 0,82 (s, 9 H), 1,50-1,45 (m, 1H), 2,31-2,29 (m, 2 H), 2,75-2,73 (m, 1 H), 2,97 (a. s, 1 H), 3,69-3,49 (m, 2 H), 4,00-3,98 (m, 1 H), 4,49 (s a, 1 H), 5,57 (s a, 1 H), 6,32 (s, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 7,17-7,15 (m, 5 H), 7,33-7,26 (m, 15 H), 7,99 (s, 1 H).

Etapa 2. (3R,5R)-3-((*terc*-Butildimetilsilil)oxi)-5-((7-tritil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. En un frasco Parr, se añadió Pd seco al 10 %/C (1,5 g) en una atmósfera de Ar. Después, se añadió una solución de N-((3R,5R)-1-bencil-5-((*terc*butildimetilsilil)oxi)piperidin-3-il)-7-tritil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina (14,8 g, 21,76 mmol) y (Boc)₂O (5,22 g, 23,94 mmol) en MeOH (300 ml). La mezcla resultante se hidrogenó en una atmósfera de 0,34 MPa (50 psi) de H₂ a 40 °C durante 12 horas. Después de que la TLC (EP/EtOAc, 4:1) indicara que la reacción estaba completa, la solución de reacción se filtró a través de una capa de Celite® y la torta de filtro se lavó tres veces con MeOH. El filtrado combinado se concentró para dar (3R,5R)-3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-5-((7-tritil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (14,8 g, ~100 %) en forma de un sólido de color amarillo, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃) δ 0,06 (s, 6 H), 0,86 (s, 9 H), 1,53 (s, 9 H), 1,83 (s a, 1 H), 2,28 - 2,04 (m, 1 H), 3,09 (s a, 1H), 3,49 (s a, 2 H), 3,93-3,71 (m, 4 H), 4,44 (s a, 1 H), 6,30 (s, 1 H), 6,80 (s, 1 H) 7,26-7,14 (m, 15 H), 8,00 (s, 1 H).

Etapa 3. (3R,5R)-3-Hidroxi-5-((7-tritil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución de (3R,5R)-3-((*terc*butildimetilsilil)oxi)-5-((7-tritil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (15 g, 21,74 mmol) en THF anhidro (300 ml) se añadió n-Bu₄NF (11,38 g, 43,47 mmol) y después se calentó a 40 °C durante una noche. Después de que la TLC (EP/EtOAc, 4:1) mostrara que la reacción estaba completa, la solución de reacción se diluyó con agua (300 ml) y después se extrajo con EtOAc (200 ml x2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera en limaduras, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar (3R,5R)-3-hidroxi-5-((7-tritil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (14,6 g, ~100 %), que se usó directamente sin más purificación en la etapa siguiente. RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃) δ 8,01 (s, 1 H), 7,37 - 7,08 (m, 17H), 6,91 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 6,30 (s a, 1H), 4,48 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,05 (s a, 1H), 3,83 - 3,51 (m, 4H), 3,23 (s a, 1H), 1,58 - 1,29 (m, 10H).

Etapa 4. (3R,5R)-3-Metoxi-5-((7-tritil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y (3R,5R)-3-metoxi-5-(metil(7-tritil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución de (3R,5R)-3-hidroxi-5-((7-tritil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,6 g, 1,043 mmol) en DMF (1 ml) se añadió Ag₂O (0,48 g, 2,086 mmol), seguido de MeI (0,6 g, 4,22 mmol). La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 30 °C durante 48 horas. Después de que la CL-EM mostrara que el material de partida se había consumido, y de que se había formado ~20 % de dimetilación del producto, la mezcla se filtró a través de una capa de Celite® y la torta se lavó con EtOAc. Los filtrados combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y el disolvente se retiró para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía (sílice, EtOAc/PE, del 0 % al 50 %) para dar (3R,5R)-3-metoxi-5-((7-tritil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y (3R,5R)-3-metoxi-5-(metil(7-tritil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (250 mg, 50 %) en forma de un sólido de color blanco. La CL-EM mostró que la proporción de monometilación y dimetilación fue ~1:1. CL/EM (M+H) 590 y 604.

Etapa 5. N-((3R,5R)-5-Metoxipiperidin-3-il)-7-tritil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina y N-((3R,5R)-5-metoxipiperidin-3-il)-N-metil-7-tritil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina. A una solución de compuesto mono y dimetilado (250 mg, 0,36 mmol) en DCM (2 ml) se añadió HCl 4 M (g)/dioxano (2 ml) a 10~15 °C. Después de agitar durante 2 h, La CL-EM mostró que la reacción se había completado. La solución de reacción se concentró para dar N-((3R,5R)-5-metoxipiperidin-3-il)-7-tritil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina y N-((3R,5R)-5-metoxipiperidin-3-il)-N-metil-7-tritil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina (208 mg, 100 %), que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL/EM (M+H) 490,1 y 504,1.

Etapa 6. 1-((3R,5R)-3-Metoxi-5-((7-tritil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona y 1-((3R,5R)-3-Metoxi-5-(metil(7-tritil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. A una solución agitada de compuesto mono/dimetilado (208 mg, 0,36 mmol) en THF (5 ml) y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 ml) se añadió gota a gota cloruro de acrililoilo (40 mg, 0,43 mmol) a 0-5 °C. Después de agitarse la mezcla resultante a 0~10 °C durante 2 horas, la TLC (DCM/MeOH/NH₄OH, 10:1:1) indicó que la amina se había consumido por completo.

La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar 1-((3R,5R)-3-metoxi-5-((7-tritil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona en bruto y 1-((3R,5R)-3-metoxi-5-(metil(7-tritil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (240 mg, ~100 %), que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. Etapa 7. 1-((3R,5R)-3-((7H-Pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona y 1-((3R,5R)-3-Metoxi-5-(metil(1H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-

il)prop-2-en-1-ona. Una solución de compuesto mono/dimetilado (240 mg, 0,44 mmol) en TFA (3 ml) se agitó a temperatura ambiente (10~20 °C) durante una noche. Después de que la TLC (DCM/MeOH/NH₄OH, 10:1:1) mostrara que quedaba ~30 % de material de partida, la reacción se calentó a 40 °C durante 6 h más, momento en el que la CL-EM mostró que el material de partida se había consumido. La solución de reacción se diluyó con THF y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por HPLC prep. directamente para dar 1-((3R,5R)-3-((7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (32 mg, 24 % en 3 etapas) y 1-((3R,5R)-3-metoxi-5-(metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (25 mg) en forma de un sólido de color blanco. Pico 1 (mono-Me): RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,32 (s a, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,13 - 6,94 (m, 2H), 6,69 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 6,59 (s a, 1H), 6,07 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,40 (s a, 1H), 4,14 (s a, 1H), 3,65 (s a, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,20 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 2,15 (s a, 1H), 1,85 (s a, 1H). Pico 2 (di-Me): RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,81 (s a, 1H), 8,19 - 8,04 (m, 1H), 7,18 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,85 - 6,69 (m, 1H), 6,68 - 6,53 (m, 1H), 6,10 (dd, J = 7,2, 16,6 Hz, 1H), 5,73 - 5,58 (m, 1H), 5,03 - 4,80 (m, 1H), 4,72 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 3,69 - 3,55 (m, 2H), 3,28 - 3,10 (m, 6H), 2,96 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 2,78 - 2,68 (m, 1H), 2,18 - 1,90 (m, 2H).

Ejemplo 79: 1-((1S,2S,5S)-2-(7H-Pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)prop-2-en-1-ona. Se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 16, excepto porque el pico 2 después de separación quiral se llevó a través de las Etapas 3 y 4.

Ejemplo 80-87: Los siguientes compuestos se prepararon como en el Ejemplo 41, usando el ácido o cloruro de ácido adecuado.

Ejemplo	CL/EM	Nombre
80	348,2	(2E)-4,4-difluoro-1-[(3aS,7aS)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)octahidro-6H-pirrol[2,3-c]piridin-6-il]but-2-en-1-ona
81	366,2	(2E)-4,4,4-trifluoro-1-[(3aS,7aS)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)octahidro-6H-pirrol[2,3-c]piridin-6-il]but-2-en-1-ona
82	355,2	(2E)-4-(dimetilamino)-1-[(3aS,7aS)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)octahidro-6H-pirrol[2,3-c]piridin-6-il]but-2-en-1-ona
83	355,2	(2E)-4-(dimetilamino)-1-[(3aS,7aS)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)octahidro-6H-pirrol[2,3-c]piridin-6-il]but-2-en-1-ona
84	312,2	(2E)-1-[(3aS,7aS)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)octahidro-6H-pirrol[2,3-c]piridin-6-il]but-2-en-1-ona
85	312,2	2-metil-1-[(3aS,7aS)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)octahidro-6H-pirrol[2,3-c]piridin-6-il]prop-2-en-1-ona
86	324,2	ciclobut-1-en-1-il[(3aS,7aS)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)octahidro-6H-pirrol[2,3-c]piridin-6-il]metanona
87	330,2	(2E)-4-fluoro-1-[(3aS,7aS)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)octahidro-6H-pirrol[2,3-c]piridin-6-il]but-2-en-1-ona

Ejemplo 88: 1-((3R,5R)-3-(Dimetilamino)-5-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. Se preparó como en el Ejemplo 57, excepto porque se usó el isómero trans.

Etapas 1. (3R,5R)-N3,N3-Dimetil-N5-(7-tritil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3,5-diamina

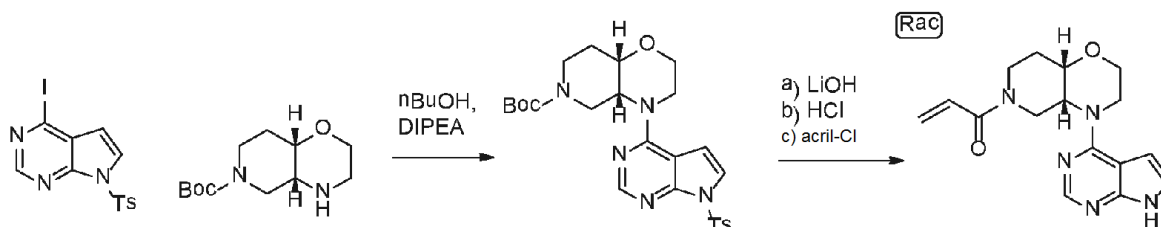
A una solución de (3R,5R)-3-(dimetilamino)-5-((7-tritil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (300 mg, 0,498 mmol) en dioxano (15 ml) se añadió gota a gota HCl 4 N/dioxano (10 ml) a 0 °C y se agitó a ta durante 4 h. La TLC (CH₂Cl₂/MeOH = 10:1) indicó que la reacción estaba completa. La solución de reacción se concentró para proporcionar (3R,5R)-N3,N3-dimetil-N5-(7-tritil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3,5-diamina en bruto (300 mg, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo.

Etapas 2. 1-((3R,5R)-3-(Dimetilamino)-5-((7-tritil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. A una solución agitada de (3R,5R)-N3,N3-dimetil-N5-(7-tritil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3,5-diamina (300 mg, 0,597 mmol) en THF (18 ml) y solución ac. de NaHCO₃ (18 ml) a 0 °C se añadió gota a gota cloruro de acrilóilo (59,4 mg, 0,657 mmol). Después haberse agitado la mezcla resultante a 0 °C durante 2 horas, la TLC (DCM/MeOH, 10:1) indicó que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el producto en bruto, que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

Etapa 3. 1-((3R,5R)-3-((7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-(dimetilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. Se agitó 1-((3R,5R)-3-(dimetilamino)-5-((7-tritil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (170 mg, 0,305 mmol) en TFA (5 ml) a 30 °C durante una noche. La TLC (DCM/MeOH/NH₄OH, 10:1:1) indicó que el material de partida se había consumido por completo. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía (sílice, MeOH/NH₃/DCM = 0-10 %) y se purificó adicionalmente mediante HPLC prep. para dar 1-((3R,5R)-3-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-(dimetilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (59 mg, 61,4 %) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (M+H) 315,2. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,26 (s a, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,04 (s a, 1H), 6,81 (s a, 1H), 6,60 (s a, 2H), 5,98 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 5,49 (s a, 1H), 4,47 (s a, 1H), 3,59 (s a, 4H), 2,66 - 2,53 (m, 1H), 2,29 (s, 6H), 2,08 (s a, 1H), 1,87 (s a, 1H).

Ejemplo 89: 1-((3aS,7aS)-1-[5-(2-Metoxietil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]octahidro-6H-pirrolo[2,3-c]piridin-6-il)prop-2-en-1-ona. Se preparó como en el Ejemplo 8, excepto porque se usó rac-(3aS,7aS)-hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-6(2H)-carboxilato de bencilo y 4-cloro-5-(2-metoxietil)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina en la etapa 7. CL/EM (M+H) 356,2. RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃) δ 1,44-1,99 (m, 5 H), 2,42 - 2,58 (m, 1 H), 2,83-2,77 (m, 1 H), 2,89 - 3,06 (m, 2 H), 3,24 - 3,38 (m, 4 H), 3,59-3,42 (m, 3 H), 3,98-3,91 (m, 1 H), 4,25 - 4,41 (m, 1 H), 4,45 - 4,65 (m, 2 H), 5,21 (dd, J = 9,37, 3,32 Hz, 1 H), 5,89 - 6,15 (m, 2 H), 6,95 (s, 1 H), 8,33 (s a, 1 H), 10,25 (s a, 1 H).

Ejemplo 90: 1-((4aR,8aS)-4-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6(5H)-il)prop-2-en-1-ona.

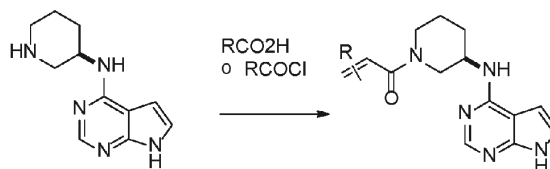


Etapa 1. (4aR,8aS)-4-(7-Tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6(7H)-carboxilato de *tert*-butilo. En un matraz que contenía (4aR,8aS)-hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6(7H)-carboxilato de *tert*-butilo (500 mg, 2,06 mmol) y 4-yodo-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (800 mg, 2,0 mmol) en *n*-butanol (2 ml) se añadió DIPEA (0,9 ml, 5 mmol). La reacción se calentó a 85 °C durante una noche y después se vertió en salmuera/acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo combinados se lavaron dos veces con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, 12 g, EtOAc/Hep) para dar (4aR,8aS)-4-(7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6(7H)-carboxilato de *tert*-butilo (877 mg, 85 %).

Etapa 2. 1-((4aR,8aS)-4-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6(7H)-il)prop-2-en-1-ona. Similar al Ejemplo 12 (Etapas 2-4). CL/EM (M+H) 314,2. RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃) δ 1,70 - 2,07 (m, 2 H), 2,90 (t, J = 12,59 Hz, 1 H), 3,16 - 3,65 (m, 3 H), 3,70 - 3,99 (m, 3 H), 4,15 (d, J = 8,98 Hz, 1 H), 4,36 (d, J = 11,13 Hz, 1 H), 4,48-4,87 (m, 2 H), 5,52 - 5,77 (m, 1 H), 6,32 (d, J = 16,79 Hz, 1 H), 6,44-6,70 (m, 2 H), 7,13 (d, J = 3,71 Hz, 1 H), 8,18-8,42 (m, 1 H), 10,95 (s a, 1 H).

Ejemplo 91-107:

Se preparó como en el Ejemplo 12, excepto porque para la etapa final se usó el ácido o cloruro de ácido correspondiente.



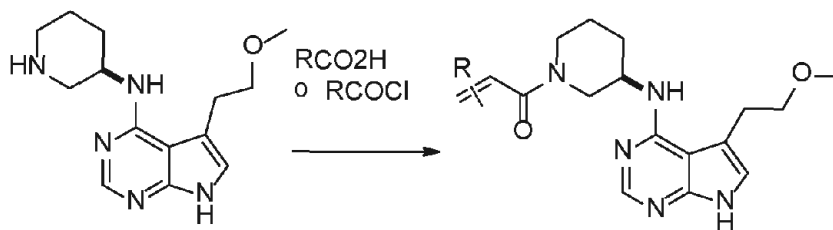
Ejemplo	CL/EM	Nombre
91	290	2-fluoro-1-[(3R)-3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona
92	329	2-[(dimetilamino)metil]-1-[(3R)-3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona

(continuación)

Ejemplo	CL/EM	Nombre
93	302	2-(hidroximetil)-1-[(3R)-3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona
94	316	2-(metoximetil)-1-[(3R)-3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona
95	286	(2E)-1-[(3R)-3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]but-2-en-1-ona
96*	325	3-metil-2-[[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]carbonil]but-2-enonitrilo
97	344	(3E)-5-oxo-5-[(3R)-3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]pent-3-enoato de metilo
98	318	(2E)-3-(metilsulfanil)-1-[(3R)-3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona
99	325	(2E)-2-[[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]carbonil]pent-2-enonitrilo
100	302	(2Z)-4-hidroxi-1-[(3R)-3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]but-2-en-1-ona
101	367	3-oxo-3-[(3R)-3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]-2-(tetrahidro-4H-piran-4-ilideno)propanonitrilo
102	286	(2Z)-1-[(3R)-3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]but-2-en-1-ona
103	272	1-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona
104	272	1-[(3S)-3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona
105	286	(2E)-1-[(3R)-3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]but-2-en-1-ona
106	329	(2E)-4-(dimetilamino)-1-[(3S)-3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]but-2-en-1-ona
107	338	(2E)-3-(1H-imidazol-4-il)-1-[(3R)-3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona

Ejemplo 108-111:

Se preparó como en el Ejemplo 12, excepto porque en la etapa final, se usó el ácido o cloruro de ácido correspondiente.



Ejemplo	CL/EM	Nombre
108	387	(2E)-4-(dimetilamino)-1-[(3R)-3-[[5-(2-metoxietil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]piperidin-1-il]but-2-en-1-ona
109	344	(2E)-1-[(3R)-3-[[5-(2-metoxietil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]piperidin-1-il]but-2-en-1-ona
110	344	1-[(3R)-3-[[5-(2-metoxietil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]piperidin-1-il]-2-metilprop-2-en-1-ona

Ejemplo 111: 1-[(3aR,7aR)-1-(5-Acetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)octahidro-6H-pirrolo[2,3-c]piridin-6-il]prop-2-en-1-ona.

Etapa 1. 1-[(3aR,7aR)-1-(5-Acetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)octahidro-6H-pirrolo[2,3-c]piridin-6-il]prop-2-en-1-ona. En un matraz que contenía 1-((3aR,7aR)-1-(5-etinil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-6(2H)-il)prop-2-en-1-ona (30 mg, 0,1 mmol) se añadió acetónitrilo/agua + TFA al 0,1 % (5 ml). La mezcla se agitó a ta durante 2 h y después el disolvente se retiró al vacío para dar el producto en bruto, que se purificó por RP-HPLC para dar 1-[(3aR,7aR)-1-(5-acetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)octahidro-6H-pirrolo[2,3-c]piridin-6-il]prop-2-en-1-ona (9,4 mg). CL/EM (M+H) 340,2.

Ejemplo 112: 1-[(3S,4R)-4-Metil-3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona. Se preparó como en el Ejemplo 11, Etapa 5.

1-((3R,4S)-3-((7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (pico 1) y 1-((3S,4R)-3-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (pico 2). Se separó rac-1-((3R,4S)-3-((7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (120 mg) mediante cromatografía quiral para dar 1-((3R,4S)-3-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (pico 1, 47,8 mg, 80 %) en forma de un sólido de color blanco y 1-((3S,4R)-3-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (pico 2, 48,2 mg, 80 %) en forma de un sólido de color blanco. SFC quiral: ChiralPak AD (250 x 30 mm, 5 µm); EtOH al 30 %/NH₄OH; EtOH al 30 % (NH₃ al 0,05 % en H₂O) en CO₂, 60 ml/min. Datos del pico 1 (Ejemplo 11): RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,50 (s a, 1H), 8,08 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 7,33 - 7,16 (m, 1H), 7,08 (s a, 1H), 6,88 - 6,72 (m, 1H), 6,59 (s a, 1H), 6,12 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 5,68 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,21 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,06 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,93 - 3,71 (m, 1H), 3,09 - 2,97 (m, 1H), 2,83 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 2,66 (t, J = 12,8 Hz, 1H), 2,46-2,35 (m, 1H), 1,82 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 1,28-1,13 (m, 1H), 0,94 (dd, J = 6,1, 11,7 Hz, 3H). CLEM (M+H) = 285,9. Datos del pico 2 (Ejemplo 112): RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,50 (s a, 1H), 8,09 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 7,33 - 7,16 (m, 1H), 7,08 (s a, 1H), 6,89 - 6,72 (m, 1H), 6,59 (s a, 1H), 6,12 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,68 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 4,21 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,06 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,93-3,70 (m, 1H), 3,02 (t, J = 13,3 Hz, 1H), 2,83 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 2,66 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 2,42 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 1,82 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 1,30 - 1,12 (m, 1H), 0,94 (dd, J = 6,0, 11,5 Hz, 3H). CLEM (M+H) 285,9. Ejemplo 113: rac-1-[(3S,4S)-4-Hidroxi-3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona. Se preparó como en el Ejemplo 5, excepto porque se usó la amina (rac-(3R,4R)-3-amino-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo). 1-[(3S,4S)-4-Hidroxi-3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona. A una solución de rac-(3R,4R)-3-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-4-ol (100 mg, 0,33 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C se añadió DBU (0,20 ml, 1,3 mmol), seguido de cloruro de acrilóilo (29,6 mg, 0,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró y una porción del material en bruto (50 mg) se purificó por RP-HPLC para dar rac-1-[(3S,4S)-4-hidroxi-3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona (5,0 mg). CL/EM (M+H) 288,2.

Ejemplos 114 y 115:

Ejemplo 114: 1-[(2S,5S)-2-Metil-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona.

Ejemplo 115: 1-[(2R,5R)-2-Metil-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona. Se preparó como en el Ejemplo 5, excepto porque se usó el rac-trans-(2S,5S)-5-amino-2-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

Etapa 1. (2R,5R)-5-((2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo. Una mezcla de 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (266,5 mg, 1,425 mmol), DIPEA (613 mg, 4,75 mmol) y rac-(2R,5R)-5-amino-2-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (270 mg, 0,950 mmol) en n-BuOH (10 ml) se calentó a 130 °C durante una noche. La CL-EM indicó que el rac-(2R,5R)-5-amino-2-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo se había consumido por completo. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a sequedad al vacío y el residuo se purificó por cromatografía (sílice, EP/AE, 12 %-100 %) para dar (2R,5R)-5-((2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (290 mg, 76,5 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,70 (s a, 1H), 7,57 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,21 - 6,98 (m, 6H), 6,78 (s a, 1H), 5,04 - 4,92 (m, 1H), 4,92-4,79 (m, 1H), 4,34 (s a, 1H), 4,29 - 4,14 (m, 2H), 3,19 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 2,27-2,12 (m, 1H), 2,08-1,95 (m, 1H), 1,66 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 1,44-1,30 (m, 1H), 1,22 - 1,10 (m, 3H).

Etapa 2. N-((3R,6R)-6-Metilpiperidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina. En un frasco Parr, se añadió Pd al 10 %/C (100 mg) en una atmósfera de Ar. Después, se añadió una solución de (2R,5R)-5-((2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (290 mg, 0,727 mmol) en MeOH (20 ml) y la mezcla resultante se hidrogenó en una atmósfera de 0,31 MPa (45 psi) de H₂ a 25 °C durante 18 horas. Después que la TLC (DCM/MeOH, 10:1) indicó que el material de partida se había consumido, la mezcla de reacción se filtró y la torta de filtro se lavó con MeOH. El filtrado combinado se evaporó para dar rac-N-((3R,6R)-6-metilpiperidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (180 mg, 100 %) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 3. rac-1-((2R,5R)-5-((7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. A una solución agitada de rac-N-((3R,6R)-6-metilpiperidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (130 mg, 0,563 mmol) en una solución ac. de NaHCO₃ (1 ml) y THF (1 ml) a 0 °C se añadió gota a gota cloruro de acrililoilo (55,7 mg, 0,619 mmol). Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 3 horas. La TLC (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH = 10:1:1) indicó que la rac-N-((3R,6R)-6-metilpiperidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina se había consumido por completo. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (5 ml) y se extrajo con EtOAc (5 ml x 4), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por TLC prep. para dar rac-1-((2R,5R)-5-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (30 mg, 18,75 %).

Etapa 4. 1-[(2S,5S)-2-Metil-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona y 1-[(2R,5R)-2-metil-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona. Se purificó rac-1-((2R,5R)-5-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona por SFC quiral para dar dos picos, la estereoquímica se asignó arbitrariamente: Pico 1, 1-[(2S,5S)-2-metil-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona (5,1 mg) y Pico 2, 1-[(2R,5R)-2-metil-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona (5,2 mg).

Condiciones de SFC: Columna: ChiralPak IC, D.I. 250 x 4,6 mm, 5 µm; Fase móvil: etanol (0,05 % DEA) en CO₂ del 5 % al 40 %; Caudal: 2,35 ml/min; Longitud de onda: 215 nm

RMN ¹H de pico (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,15 (s, 1H), 7,06 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,28 (s a, 1H), 5,95 (s a, 1H), 5,34 (s a, 1H), 4,59 (s a, 1H), 4,38 (s a, 2H), 3,53 - 3,34 (m, 1H), 2,25 - 2,09 (m, 2H), 1,80 (s a, 1H), 1,57 - 1,45 (m, 1H), 1,29 (d, J = 6,8 Hz, 3H). RMN ¹H de pico (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,16 (s, 1H), 7,07 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,30 (s a, 1H), 5,96 (s a, 1H), 5,35 (s a, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,50 - 4,22 (m, 2H), 3,52 - 3,34 (m, 1H), 2,23 - 2,17 (m, 2H), 1,89 - 1,76 (m, 1H), 1,57 - 1,48 (m, 1H), 1,29 (s, 3H).

Ejemplo 116: Rac-1-((1R,4R,5S)-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-azabicyclo[3,2,1]octan-2-il)prop-2-en-1-ona. Para la preparación de un sistema de anillo similar véase (Tetrahedron, 2012, 68, 7848). Etapa 1. Rac-(1R,3S,4S)-2-Bencil-2-azabicyclo[2,2,1]heptano-3-carboxilato de metilo. En un frasco Parr se añadió rac-(1S,3S,4R)-2-bencil-2-azabicyclo[2,2,1]hept-5-eno-3-carboxilato de metilo (1,0 g, 4,11 mmol), EtOAc/HOAc (10:1,20 ml) y Pd al 10 %/C (50 mg). La reacción se agitó durante 4 h a 0,28 MPa (40 psi) H₂. La reacción se filtró a través de una capa de Celite® y el disolvente se retiró para dar rac-(1R,3S,4S)-2-bencil-2-azabicyclo[2,2,1]heptano-3-carboxilato de metilo (990 mg). CG/EM 245. RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃) δ 1,16 - 1,51 (m, 3 H), 1,53 - 1,75 (m, 2 H), 1,89 - 2,08 (m, 2 H), 2,56 (d, J = 3,90 Hz, 1 H), 2,72 (s, 1 H), 3,36 (s, 1 H), 3,68 - 3,87 (m, 4 H), 7,12 - 7,45 (m, 5 H).

Etapa 2. Rac-(1R,3S,4S)-2-Bencil-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-3-il)metanol. A una solución de rac-(1R,3S,4S)-2-bencil-2-azabicyclo[2,2,1]heptano-3-carboxilato de metilo (2,2 g, 9,0 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C se añadió LAH (9,05 ml, 1 M en THF). Después de la adición, la reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en NaOH 1 N/Et₂O y las fases se separaron. La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo (2 x) con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron (Na₂SO₄). El disolvente se retiró para dar un aceite (1,52 g, 78 %), que se usó sin purificación adicional. CG/EM 217. RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃) δ 1,11 - 1,43 (m, 3 H), 1,51 - 1,72 (m, 2 H), 1,81 (d, J = 9,76 Hz, 1 H), 1,95 - 2,12 (m, 1 H), 2,17 - 2,28 (m, 2 H), 3,17 - 3,38 (m, 2 H), 3,60 - 3,81 (m, 2 H), 4,16 (c, J = 7,15 Hz, 1 H), 7,18 - 7,41 (m, 5 H).

Etapa 3. Rac-(1R,4R,5S)-4-azido-2-bencil-2-azabicyclo[3,2,1]octano. En un matraz que contenía rac-(1R,3S,4S)-2-bencil-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-3-il)metanol (2,0 g, 9,20 mmol) en DCM (150 ml) a ta se añadió Bu₄N₃ (2,97 g, 10,1 mmol). La reacción se enfrió a -78 °C y se añadió Xtal-FluorE (2,37 g, 4,25 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a ta durante 2 h. Después de 2 h, la reacción se interrumpió con NaOH 3,75 N (100 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se recogió, se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se retiró para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía (sílice, EtOAc/Hep, del 5 al 45 %) para dar rac-(1R,4R,5S)-4-azido-2-bencil-2-azabicyclo[3,2,1]octano (1,0 g, 45 %). CG/EM 242. RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃) δ 1,08 - 1,51 (m, 3 H), 1,69 - 1,99 (m, 2 H), 2,15 (d, J = 11,32 Hz, 1 H), 2,33 - 2,48 (m, 2 H), 2,73 (d, J = 13,27 Hz, 1 H), 3,19 (s a, 1 H), 3,34 - 3,60 (m, 3 H), 7,14 - 7,44 (m, 5 H).

Etapa 4. Rac-(1R,4R,5S)-2-bencil-2-azabicyclo[3,2,1]octan-4-amina. En un matraz que contenía rac-(1R,4R,5S)-4-azido-2-bencil-2-azabicyclo[3,2,1]octano (1,9 g, 7,84 mmol) se añadió THF:H₂O (10:1,20 ml) y PPh₃ (2,3 g, 8,62 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante una noche y después se enfrió a ta. El disolvente se retiró al vacío para dar un sólido de color blanco. El material en bruto se purificó por cromatografía (sílice, MeOH/DCM/NH₄OH (10:1 MeOH/NH₄OH), del 5 al 20 %) para dar rac-(1R,4R,5S)-2-bencil-2-azabicyclo[3,2,1]octan-4-amina (1,25 g, 73 %) en forma de un aceite. CG/EM 216. RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃) δ 1,12 - 1,47 (m, 3 H), 1,68 - 1,94 (m, 2 H), 2,06 (d, J = 12,10 Hz, 1 H), 2,17 - 2,30 (m, 1 H), 2,36 - 2,52 (m, 2 H), 2,74 (s a, 1 H), 3,13 (t, J = 4,68 Hz, 1 H), 3,35 -

3,55 (m, 3 H), 7,15 - 7,45 (m, 5 H).

5 Etapa 5. Rac- N-((1R,4R,5S)-2-Bencil-2-azabicyclo[3,2,1]octan-4-il)-2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina. En un matraz que contenía rac-(1R,4R,5S)-2-bencil-2-azabicyclo[3,2,1]octan-4-amina (1,23 g, 5,68 mmol) se añadió n-BuOH (10 ml), DIPEA (2,2 ml, 12,5 mmol) y 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1,07 g, 5,69 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con DCM/H₂O. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo (2 x EtOAc). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y el disolvente se retiró para dar un aceite, que después de cromatografía (sílice, EtOAc/Hep, del 80 al 100 %) dio rac-N-((1R,4R,5S)-2-bencil-2-azabicyclo[3,2,1]octan-4-il)-2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (1,44 g, 68 %). CL/EM (M+H) 368,1. RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃) δ 1,24 - 1,34 (m, 2 H), 1,37 - 1,61 (m, 3 H), 1,71 (s, 2 H), 1,76 - 2,04 (m, 4 H), 2,65 (s a, 3 H), 3,21 (s a, 1 H), 3,38 - 3,57 (m, 2 H), 4,16 (c, J = 7,41 Hz, 1 H), 6,42 (s a, 1 H), 7,09 (s a, 1 H). Etapa 6. Rac-N-((1R,4R,5S)-2-Azabicyclo[3,2,1]octan-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina. En un matraz de fondo redondo que contenía rac-N-((1R,4R,5S)-2-bencil-2-azabicyclo[3,2,1]octan-4-il)-2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (1,22 g, 3,3 mmol) se añadió EtOH (40 ml), Pd al 10 %/C (400 mg) y formiato amónico (1,08 g, 16,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 h. La reacción se filtró a través de una capa de Celite® y el disolvente se retiró para dar la rac-N-((1R,4R,5S)-2-azabicyclo[3,2,1]octan-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina en bruto, que se usó sin purificación adicional. CL/EM (M+H) 244,1. RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ 1,29 - 1,63 (m, 4 H), 1,80 (d, J = 9,76 Hz, 1 H), 2,09 (d, J = 12,10 Hz, 1 H), 2,69 (d, J = 3,90 Hz, 1 H), 2,84 (d, J = 14,05 Hz, 1 H), 3,29 (d, J = 4,68 Hz, 1 H), 3,49 (s a, 1 H), 4,04 (t, J = 4,10 Hz, 1 H), 6,65 (d, J = 3,51 Hz, 1 H), 7,12 (d, J = 3,51 Hz, 1 H), 8,12 (s, 1 H).

20 Etapa 7. Rac-1-((1R,4R,5S)-4-((7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-azabicyclo[3,2,1]octan-2-il)prop-2-en-1-ona. En un matraz que contenía rac-N-((1R,4R,5S)-2-azabicyclo[3,2,1]octan-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (129 mg, 0,53 mmol) en DCM a 0 °C se añadió DIPEA (0,31 ml, 1,75 ml). Después de 30 min, se añadió cloruro de acrilóilo (59,3 mg, 0,64 mmol en 5 ml de DCM). La reacción se agitó a ta durante 1 h y después se vertió en agua/DCM. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo (2 x DCM). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y el disolvente se retiró para dar rac-1-((1R,4R,5S)-4-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-azabicyclo[3,2,1]octan-2-il)prop-2-en-1-ona en bruto (110 mg), se purificó una porción (50 mg) por RP-HPLC para dar (6,5 mg) de material puro. CL/EM (M+H) 298,2.

Ejemplo 117: 1-[(2S,5S)-2-(Hidroximetil)-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona.

30 **Ejemplo 118: 1-[2-(Hidroximetil)-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona.** Ejemplo 118: Se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 7, excepto porque se llevó (2S,5S)-5-((2-cloro-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (otro isómero cis, pico 2) a través de las Etapas 7-10. CL/EM (M+H) 302,2. RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ 1,72-2,22 (m, 4 H), 2,81 - 2,99 (m, 1 H), 3,65 - 3,85 (m, 2 H), 3,88 - 4,17 (m, 2 H), 4,25 - 4,45 (m, 1 H), 5,80 (d, J = 12,10 Hz, 1 H), 6,26 (d, J = 16,78 Hz, 1 H), 6,80 - 6,99 (m, 2 H), 7,39 (s a, 1 H), 8,21 - 8,40 (m, 1 H).

35 **Ejemplo 119: 1-[(4aS,8aS)-4-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin- 6(5H)-il]prop-2-en-1-ona.** Se preparó como en el Ejemplo 1, excepto porque se usó (4aS,8aS)-hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6(7H)-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. CL/EM (M+H) 314,2. RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃) δ 1,32-1,58 (m, 2 H), 2,45 - 2,76 (m, 2 H), 3,46-3,95 (m, 3 H), 3,98- 4,14 (m, 2 H), 4,80 (d, J = 12,49 Hz, 1 H), 5,10(d, J = 12,88 Hz, 1 H), 5,74 (d, J = 11,52 Hz, 1 H), 6,22 - 6,57 (m,2H), 6,90 (dd, J = 16,88, 10,44 Hz, 1 H), 7,08 - 7,29 (m, 2 H), 8,50 (s, 1 H), 9,98 (s a, 1 H).

Ejemplo 120: 1-(4-[[3(S,4R)-1-Acrlóiloil-4-fluoropiperidin-3-il]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)prop-2-en-1-ona.

45 **Ejemplo 121: rac-1-((2R,3S)-3-((7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona.** Se preparó como en el Ejemplo 12, excepto porque se usó rac-(2R,3S)-3-amino-2-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. CL/EM (M+H) 286,4.

Ejemplo 122: 1-((3aR,7aR)-3a-Metil-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c] piridin-6(2H)-il)prop-2-en-1-ona. Se preparó 1-((3aR,7aR)-3a-metil-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-6(2H)-il)prop-2-en-1-ona como en el Ejemplo 59, excepto porque se usó (4-((3aS,7aR)-6-bencil-3a-metiloctahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina en la etapa 5. CL/EM (M+H) 312,2.

50 **Ejemplo 123: 1-[(5S)-2,2-Dimetil-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona.** Para la preparación, véanse Ejemplo 61 y Ejemplo 67.

Ejemplos 124 y 125:

Ejemplo 124: 1-[(2R,5R)-2-Etil-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona.

55 **Ejemplo 125: 1-[(2S,5S)-2-Etil-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona.** Se preparó como el Ejemplo 9 para el derivado cis, partiendo de aminas trans ópticamente puras mediante SFC quiral (Picos 1 y 2). Pico 1: 1-[(2R,5R)-2-etil-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona.

CL/EM (M+H) 300,3. Pareció que la RMN ¹H mostraba dos conjuntos de señales derivadas posiblemente de rotámeros a TA. RMN ¹H a 345 K: (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,22 (s a, 1H), 8,05 (s a, 1H), 6,96 - 6,94 (m, 1H), 6,69 - 6,63 (m, 1H), 6,58 - 6,55 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,82 - 5,78 (m, 1H), 5,30 - 5,28 (m, 1H), 4,30 - 4,24 (m, 3H), 3,07 (s a aparente, agua + 1H), 2,05 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,55-1,35 (m, 2H), 0,75 (t, J = 10 Hz, 3 H). Pico 2: 1-[(2S,5S)-2-etil-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona. CL/EM (M+H) 300,3. RMN ¹H a 345 K: (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,22 (s a, 1H), 8,05 (s a, 1H), 6,96 - 6,94 (m, 1H), 6,69 - 6,63 (m, 1H), 6,58 - 6,55 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,82 - 5,78 (m, 1H), 5,30 - 5,28 (m, 1H), 4,30 - 4,24 (m, 3H), 3,07 (s a aparente, agua + 1H), 2,05 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,55-1,35 (m, 2H), 0,75 (t, J = 10 Hz, 3).

Ejemplos 126 y 127:

10 **Ejemplo 126:** . 1-((1S,4S,5R)-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-azabicyclo[3,2,1]octan-2-il)prop-2-en-1-ona.

15 **Ejemplo 127:** 1-((1R,4R,5S)-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-azabicyclo[3,2,1]octan-2-il)prop-2-en-1-ona. Los Ejemplos 126 y 127 se prepararon purificando el producto racémico del Ejemplo 116 por RP-HPLC quiral (IA, 21 x 250 mm, 5 um, CO₂/NH₄OH al 0,1 % en EtOH, 80:20 de A/B mantenido durante 10 min, 40 °C, 75 ml/min), la estereoquímica absoluta se asignó arbitrariamente.
Pico 1: Tr = 5,67 min (IA, 4,6 x 100 mm, 5 um, CO₂/NH₄OH al 0,1 % en EtOH, 800:20 parada durante 10 min), Ejemplo 126: CL/EM (M+H) 297,9. Pico 2: Tr = 5,72 min (igual que antes), Ejemplo 127: CL/EM (M+H) 297,9.

20 **Ejemplo 128:** 1-[(3R,5S)-3-Metil-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona. Para la preparación de 1-[(3R,5S)-3-metil-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona, véase el Ejemplo 14, Etapa 8. Pico 2: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,53 (s a, 1H), 8,10 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 7,38 - 7,23 (m, 1H), 7,08 (s a, 1H), 6,94 - 6,79 (m, 1H), 6,56 (s a, 1H), 6,12 (dd, J = 7,8, 16,8 Hz, 1H), 5,75 - 5,64 (m, 1H), 4,71 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 4,49 - 4,30 (m, 1H), 4,03 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 2,81-2,54 (m, 1H), 2,42-2,15 (m, 1H), 2,06 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 1,62 (s a, 1H), 1,38-1,18 (m, 1H), 0,99-0,88 (m, 3H). CLEM (M+H) 285,9.

25 **Ejemplo 129:** rac-1-[(2S,5R)-2-Metil-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona. Para la preparación de rac-1-[(2S,5R)-2-metil-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona, véase el Ejemplo 5, Etapa 8. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,53 (s a, 1H), 8,12 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 6,8, 18,8 Hz, 1H), 7,10 (s a, 1H), 6,89-6,71 (m, 1H), 6,56 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,10 (dd, J = 2,1, 16,7 Hz, 1H), 5,72-5,61 (m, 1H), 4,81 (s a, 0,5H), 4,56 (d, J = 10,3 Hz, 0,5H), 4,37 (s a, 0,5H), 4,20 - 3,95 (m, 1,5H), 2,96 (t, J = 11,9 Hz, 0,5H), 2,60 (t, J = 12,0 Hz, 0,5H), 1,92 - 1,59 (m, 4H), 1,30 - 1,07 (m, 3H).

30 **Ejemplo 130:** 1-[(3R,4R)-4-Metil-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona. Se preparó como en el Ejemplo 12, Etapa 4, excepto porque se usó N-metil-N-((3R,4R)-4-metilpiperidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina como el compañero de amina. CL/EM (M+H) 300,1. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,82 - 1,19 (m, 3 H), 1,49 - 1,85 (m, 2 H), 2,41 (s a, 1 H), 3,34 (s, 3 H), 3,39 - 4,08 (m, 4 H), 4,86 (s a, 1 H), 5,48 - 5,78 (m, 1 H), 6,12 (d, J = 16,39 Hz, 1 H), 6,56 (s a, 1 H), 6,74 - 6,93 (m, 1 H), 7,14 (s a, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 11,66 (s a, 1 H).

35 **Ejemplo 131:** 1-[(1S,6R)-8-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-3,8-diazabicyclo[4,2,0] oct-3-il]prop-2-en-1-ona. Se preparó como en el Ejemplo 12, excepto porque se usó (1S,6R)-3,8-diazabicyclo[4,2,0]octano-3-carboxilato de *terc*-butilo en la etapa 1. CL/EM (M+H) 284,1.

40 **Ejemplo 132:** rac-1-[(3S,4S)-4-Metil-3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona. Se preparó como en el Ejemplo 12, excepto porque se usó rac-(3R,4R)-3-amino-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en la Etapa 1. CL/EM (M+H) 286,2. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,97 (d, J = 6,87 Hz, 3 H), 1,39 - 1,63 (m, 1 H), 1,84 (d, J = 10,44 Hz, 1 H), 2,00 - 2,22 (m, 1 H), 2,89 (t, J = 10,30 Hz, 1 H), 3,98 - 4,19 (m, 1 H), 4,26-4,52 (m, 1 H), 5,33 (d, J = 9,34 Hz, 1 H), 5,66 (d, J = 8,79 Hz, 1 H), 5,89 (d, J = 16,21 Hz, 1 H), 6,06 (d, J = 15,66 Hz, 1 H), 6,33 (dd, J = 16,76, 10,44 Hz, 1 H), 6,60 - 6,87 (m, 2 H), 7,07 (s a, 1 H), 7,97 - 8,21 (m, 1 H), 11,46 (s a, 1 H).

45 **Ejemplo 133:** 1-[(3R)-3-[Metil(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona. Se preparó como en el Ejemplo 12, excepto porque se usó (R)-3-(metilamino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, en la etapa 1. CL/EM (M+H) 285,2. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,49-1,53 (m, 1 H), 1,80-1,82 (d, J = 9,28 Hz, 2 H), 1,90-1,95 (m, 1 H), 2,55-2,63 (m, 1 H), 2,85-2,90 (t, J = 11,48 Hz, 0,5 H), 2,99-3,04 (t, J = 12,7 Hz, 0,5 H), 3,22-3,24 (d, J = 11,72 Hz, 3 H), 4,03 (m, 1 H), 4,44 (m, 1 H), 4,67 (m, 1 H), 5,64-5,69 (t, J = 13,2 Hz, 1 H), 6,09-6,12 (dd, J = 2,0, 16,7 Hz, 1 H), 6,55-6,57 (d, J = 9,28 Hz, 1 H), 6,75-6,84 (m, 1 H), 7,13 (t, 1 H), 8,06-8,11 (m, 1 H), 11,65 (s a, 1 H).

50 **Ejemplo 134:** 1-[(1R,6S)-8-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-3,8-diazabicyclo[4,2,0]oct-3-il]prop-2-en-1-ona. Se preparó como en el Ejemplo 12, excepto porque se usó (1R,6S)-3,8-diazabicyclo[4,2,0]octano-3-carboxilato de *terc*-butilo en la etapa 1. CL/EM (M+H) 284,1.

55 Ejemplos 135 y 136:

Ejemplo 135: (2E)-1-[(3R)-3-[[5-(2-Metoxietil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino]-piperidin-1-il]but-2-

en-1-ona.

Ejemplo 136: 1-[(3R)-3-[[5-(2-Metoxietil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino]piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona. Se preparó como en el Ejemplo 12, excepto porque se usó (R)-3-(metilamino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y 4-cloro-5-(2-metoxietil)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina en la etapa 1 y para la etapa 4, se usaron ácido (E)-but-2-enoico y ácido acrílico junto con EDCI/DIEA/DCM. Ej. 135: CL/EM (M+H) 358,1. Ej. 136: CL/EM (M+H) 344,1.

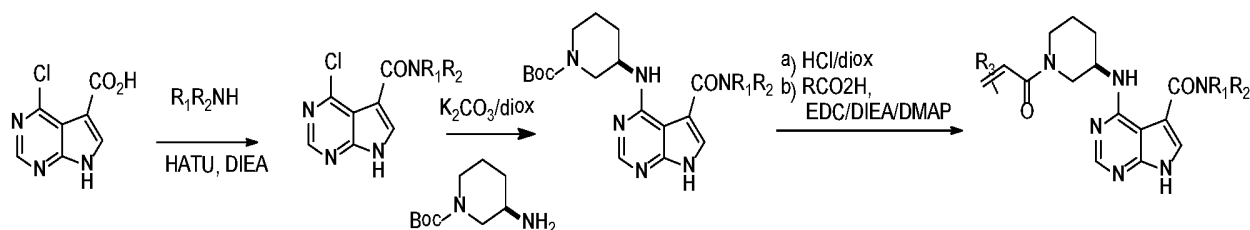
Ejemplo 137: 1-[(3R)-3-[[5-(4-Hidroxibencil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona. Se preparó como en el Ejemplo 12, excepto porque se usó 5-(4-(benciloxi)bencil)-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina en la Etapa 1 y la etapa adicional de retirada del grupo protector de bencilo después de desplazamiento de cloro. Para la Etapa 4, se usó ácido acrílico se usó junto con EDC/DIPEA/DMAP/DMF. CL/EM (M+H) 378,1.

Ejemplo 138: (2E)-1-[(3R)-3-[[5-(4-Hidroxibencil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]piperidin-1-il]but-2-en-1-ona. Se preparó como en el Ejemplo 12, excepto porque se usó 5-(4-(benciloxi)bencil)-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina en la Etapa 1 y la etapa adicional de retirada del grupo protector de bencilo después de desplazamiento de cloro. Para la etapa 4, se usó ácido (E)-but-2-enoico junto con EDC/DIPEA/DMAP/DMF. Ej. 138: CL/EM (M+H) = 392,0.

Ejemplo 139: 1-[(3R)-3-[[5-(4-hidroxibencil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]piperidin-1-il]-2-metilprop-2-en-1-ona. Se preparó como en el Ejemplo 12, excepto porque se usó 5-(4-(benciloxi)bencil)-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina en la Etapa 1 y la etapa adicional de retirada del grupo protector de bencilo después de desplazamiento de cloro. Para la Etapa 4, se usó (E)-but-2-enoico junto con EDC/DIPEA/ DMAP/DMF que se usó junto con EDC/DIPEA/DMAP/DMF. Ej. 139: CL/EM (M+H) 392,3.

Ejemplos 140-148:

Los Ejemplos 140-148 se prepararon de acuerdo con el siguiente esquema

**Ejemplo 140**

Etapa 1. 4-Cloro-N,N-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida. En un matraz se añadió ácido 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico (200 mg, 1,01 mmol), dimetilamina (82,5 mg, 1,01 mmol) y CH₃CN (2 ml). Después de 10 min, se añadió HATU (476 mg, 1,21 mmol) y DIEA (0,44 ml, 2,43 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h y después se vertió en agua/DCM. Las fases se separaron y el extracto orgánico se lavó con agua, salmuera y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se retiró para dar el material en bruto, que se purificó por cromatografía (sílice, MeOH/DCM, del 0 al 10 %) para dar 4-cloro-N,N-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida (100 mg, 44 %). CL/EM (M+H) 225,1.

Etapa 2. (R)-3-((5-(Dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. En un tubo para microondas que contenía 4-cloro-N,N-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida (100 mg, 0,44 mmol) en dioxano/agua (2 ml/ 0,5 ml) se añadió (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (267 mg, 1,34 mmol) y K₂CO₃ (123 mg, 0,89 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante una noche y después se dejó enfriar. La mezcla se vertió en EtOAc/agua y las fases se separaron y el extracto orgánico se lavó con agua, salmuera y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se retiró para dar el material en bruto, que se purificó por cromatografía (sílice, EtOAc/Hep, del 90 al 100 %) para dar (R)-3-((5-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (75 mg, 43 %). CL/EM (M+H) 389,3.

Etapa 3. (R)-N,N-Dimetil-4-(piperidin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida. Un matraz que contenía (R)-3-((5-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (70 mg, 0,18 mmol) en DCM (2 ml) se trató con HCl 4 N en dioxano (0,360 ml, 1,44 mmol). La reacción se agitó a ta durante 2 h y después el disolvente se retiró para dar (R)-N,N-dimetil-4-(piperidin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida (50 mg, 70 %).

Etapa 4. (R)-4-((1-Aciloilpiperidin-3-il)amino)-N,N-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida.

En un matraz que contenía (R)-N,N-dimetil-4-(piperidin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida (40 mg, 0,14 mmol) en DMF (2 ml) se añadió ácido acrílico (0,01 ml, 0,12 mmol), EDCI (47 mg, 0,23 mmol) y DIEA (0,06 ml, 0,35 mmol). La reacción se agitó a ta durante 2 h y después se vertió en agua/acetato de etilo. Las fases se separaron y el extracto orgánico se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se retiró para dar (R)-4-((1-

acriloilpiperidin-3-il)amino)-N,N-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida en bruto, que se purificó por RP-HPLC para dar un producto puro (48 mg, 63 %). CL/EM (M+H) 343,3.

Ej.	CL/EM	Nombre
142	343	4-((3R)-1-acriloilpiperidin-3-il)amino)-N,N-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
143	359	4-((3R)-1-acriloilpiperidin-3-il)amino)-N-(2-hidroxietil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
144	343	4-((3R)-1-acriloilpiperidin-3-il)amino)-N-etil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
145	329	4-((3R)-1-acriloilpiperidin-3-il)amino)-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
146	369	1-((3R)-3-((5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
147	383	(2E)-1-((3R)-3-((5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)but-2-en-1-ona
148	373	4-((3R)-1-((2E)-but-2-enoil)piperidin-3-il)amino)-N-(2-hidroxietil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
149	387	4-((3R)-1-((2E)-but-2-enoil)piperidin-3-il)amino)-N-(2-metoxietil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
150	373	4-((3R)-1-acriloilpiperidin-3-il)amino)-N-(2-metoxietil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

Ejemplo 151: (2E)-1-((3R)-3-((5-(2-hidroxietil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)but-2-en-1-ona.

5 Etapa 1. (R)-3-((5-(2-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. En un matraz que contenía 5-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1,0 g, 3,2 mmol) en dioxano/agua (10 ml/6 ml) se añadió (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo y K₂CO₃ (1,33 g, 9,6 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 30 h y después se enfrió a ta. La reacción se vertió en acetato de etilo/salmuera y las fases se separaron. El extracto orgánico se recogió, se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se retiró para dar un aceite, que después de cromatografía (sílice, MeOH/DCM, del 0 al 10 %) dio (R)-3-((5-(2-((*tert*-butildimetil-silil)oxi)etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (914 mg, 60 %). CL/EM (M+H) 476,5.

15 Etapa 2. (R)-2-(4-(Piperidin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etanol. En un matraz que contenía (R)-3-((5-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (914 mg, 1,92 mmol) se añadió dioxano (8 ml), seguido de HCl 4 M/dioxano (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h. Se añadió éter y el sólido se filtró para dar (R)-2-(4-(piperidin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etanol (750 mg) en forma de la sal de HCl. CL/EM (M+H) 262,3.

20 Etapa 3. (2E)-1-((3R)-3-((5-(2-Hidroxietil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)but-2-en-1-ona. En un matraz que contenía (R)-2-(4-(piperidin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etanol (100 mg, 0,38 mmol) en DCM (3 ml) se añadió ácido trans-crotónico (27 mg, 0,30 mmol), EDCI (81,5 mg, 0,42 mmol), DIEA (0,67 ml, 3,83 mmol) y DMAP (2,30 mg, 0,02 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h y después se vertió en agua/DCM. Las fases se separaron y el extracto orgánico se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se retiró para dar 114 mg de un material en bruto, que se purificó por cromatografía (sílice, MeOH/DCM, del 0 al 10 %) y después RP-HPLC para dar (2E)-1-((3R)-3-((5-(2-hidroxietil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)but-2-en-1-ona (26 mg, 21 %). CL/EM (M+H) 330,3. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,33 - 1,86 (m, 5 H), 2,77 (m, 2 H), 2,86-3,20 (m, 2 H), 3,54 - 3,79 (m, 3H), 3,84 - 4,21 (m, 2 H), 5,05 - 5,46 (m, 1 H), 6,21 - 6,63 (m, 2 H), 6,84 (s, 1 H), 6,96 - 7,31 (m, 1 H), 8,04 (s a, 1 H), 11,25 (s a, 1 H).

30 **Ejemplo 152: 1-((3R)-3-((5-(2-Hidroxietil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-2-metil-prop-2-en-1-ona.** Preparada como en el Ejemplo 151, excepto porque se usó ácido metacrílico en la etapa 3. CL/EM (M+H) 330,3.

Ejemplo 153: 2-Metil-1-((3R)-3-(3-metil-3,4-dihidro-1,5,6,8-tetraazaacenaftilen-5(1H)-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona.

Etapa 1. (R)-3-((5-Bromo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. A una solución de 5-bromo-4-cloro-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (2,0 g, 5,5

- mmol) en dioxano/agua (10 ml:5 ml) se añadió (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,21 g, 11,0 mmol) y K₂CO₃ (1,52 g, 11,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 72 h y después se enfrió a ta. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y la mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se retiró para dar un aceite, que después de cromatografía (sílice, EtOAc/Hep, del 0 al 50 %) dio (R)-3-((5-bromo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (600 mg, 41 %). CL/EM (M+H) 528,3. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ -0,26--0,01 (m, 9 H), 0,69 - 0,91 (m, 2 H), 1,29 (s, 9 H), 1,51 - 1,93 (m, 4 H), 3,12 - 3,31 (m, 1 H), 3,38 - 3,51 (m, 2 H), 3,53 (d, J = 14,05 Hz, 3 H), 4,29 (s a, 1 H), 5,36 - 5,54 (m, 2 H), 6,11 (d, J = 7,61 Hz, 1 H), 6,87 - 7,03 (m, 1 H), 8,17 - 8,30 (m, 1 H).
- 5
- 10 Etapa 2. (R)-3-(Alil(5-bromo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. En un matraz que contenía (R)-3-((5-bromo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg, 0,19 mmol) en THF (4 ml) se añadió NaH (8,4 mg, 0,21 mmol). Después de 15 min, se añadió yoduro de alilo (64 mg, 0,38 mmol) y la reacción se agitó a 40 °C durante 2 h. La mezcla se vertió en agua/EtOAc y las fases se separaron. La fase orgánica se recogió, se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se retiró para dar (R)-3-(alil(5-bromo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. CL/EM (M+H) 568,3. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ -0,22-0,01 (m, 9 H), 0,72-0,96 (m, 3 H), 1,15 - 1,46 (m, 11 H), 2,65 (t, J = 11,81 Hz, 1 H), 2,92-3,07 (m, 1 H), 3,30-3,60 (m, 2 H), 3,93-4,35 (m, 6 H), 5,04 (d, J = 10,15 Hz, 1 H), 5,21 (d, J = 17,18 Hz, 1 H), 5,44 - 5,59 (m, 2 H), 5,79 - 5,99 (m, 1 H), 7,13 - 7,23 (m, 1 H), 8,36 (s, 1 H).
- 15
- 20 Etapa 3. (R)-3-(3-metileno-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3,4-dihidro-1,5,6,8-tetraaza- acenaftilen-5(1H)-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. En un matraz que contenía (R)-3-(alil(5-bromo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (400 mg, 0,71 mmol) se añadió DMF (5 ml), KOAc (173 mg, 1,76 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (83,7 mg, 0,07 mmol). El matraz se calentó a 85 °C durante 5 h y después se enfrió a ta. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y la mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y el disolvente se retiró para dar el producto en bruto, que después de cromatografía (sílice, EtOAc/Hep, del 0 al 25 %) dio dos fracciones principales, F1: (R)-3-(3-metileno-3,4-dihidro-1,5,6,8-tetraazaacenaftilen-5(1H)-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo y F2: (R)-3-(3-metil-1,5,6,8-tetraazaacenaftilen-5(1H)-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. F1: CL/EM (M+H) 486,3. F2: CL/EM (M+H) 486,3.
- 25
- 30 Etapa 4. (3R)-3-(3-Metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3,4-dihidro-1,5,6,8-tetraaza- acenaftilen-5(1H)-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. En un frasco Parr que contenía (R)-3-(3-metileno-3,4-dihidro-1,5,6,8-tetraazaacenaftilen-5(1H)-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (420 mg, 0,86 mmol) se añadió etanol (10 ml) y Pd al 10 %/C (104,8 mg). La reacción se agitó a ta en una atmósfera de 0,28 MPa (40 psi) de H₂ durante 3 h y después se filtró a través de un lecho de Celite®. El lecho se lavó con metanol y el disolvente se retiró para dar (3R)-3-(3-metil-3,4-dihidro-1,5,6,8-tetraazaacenaftilen-5(1H)-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (422 mg, 100 %), que se usó sin purificación adicional. CL/EM (M+H) 488,5.
- 35
- 40 Etapa 5. 3-Metil-5-((R)-piperidin-3-il)-1,3,4,5-tetrahidro-1,5,6,8-tetraazaacenaftileno. En un matraz que contenía (3R)-3-(3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3,4-dihidro-1,5,6,8-tetraaza-acenaftilen- 5(1H)-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (422 mg, 0,86 mmol) se añadió DCM (10 ml) y TFA (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en metanol y después se añadió NH₄OH (10 ml). La mezcla se agitó durante 3 h a ta y el disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía (sílice, MeOH/DCM, del 0 al 10 %) para dar 3-metil-5-((R)-piperidin-3-il)-1,3,4,5-tetrahidro-1,5,6,8-tetraazaacenaftileno (300 mg, contaminante de sal del 135 %). CL/EM (M+H) 258,3.
- 45
- 50 Etapa 6. 2-Metil-1-((3R)-3-(3-metil-3,4-dihidro-1,5,6,8-tetraazaacenaftilen-5(1H)-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. En un matraz que contenía 3-metil-5-((R)-piperidin-3-il)-1,3,4,5-tetrahidro-1,5,6,8-tetraazaacenaftileno (75 mg, 0,29 mmol) se añadió THF (5 ml) y TEA (0,1 ml, 0,58 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C y después se añadió cloruro de metacrilóilo (30,4 mg, 0,29 mmol). Después de agitar a ta durante 5 h, la reacción se diluyó con acetato de etilo/agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se recogió, se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se retiró para dar el material en bruto, que después de cromatografía (sílice, MeOH/DCM, del 0 al 15 %) dio 2-metil-1-((3R)-3-(3-metil-3,4-dihidro-1,5,6,8-tetraazaacenaftilen-5(1H)-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (5,0 mg, 5 %). CL/EM (M+H) = 326,4. RMN ¹H (400 MHz, EDCl₃) δ 1,11 1,34 (m, 3 H), 1,54-2,11 (m, 8 H), 2,82 - 3,28 (m, 3 H), 3,41 - 3,65 (m, 1 H), 3,88 - 4,25 (m, 1 H), 4,54 (s a, 2 H), 4,94 - 5,19 (m, 2 H), 6,66 (s, 1 H), 8,33 (s a, 1 H), 9,47 (s a, 1 H).
- 55
- Ejemplo 154: (2E)-1-[(3R)-3-(3-metil-3,4-dihidro-1,5,6,8-tetraazaacenaftilen-5(1H)-il)piperidin-1-il]but-2-en-1-ona.** Se preparó como en el Ejemplo 153, excepto para la Etapa 6, en la que se usó cloruro de trans-crotonilo en lugar de cloruro de metacrilóilo. CL/EM (M+H) 326,4.
- Ejemplo 155: 1-[(3R)-3-(3-Metil-3,4-dihidro-1,5,6,8-tetraazaacenaftilen-5(1H)-il)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona.** Se preparó como en el Ejemplo 153, excepto para la Etapa 6, en la que se usó cloruro de acrilóilo en lugar de cloruro de metacrilóilo. CL/EM (M+H) 312,2.

Ejemplo 156: 4-[[{(3R)-1-Aciloilpiperidin-3-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo.

Etapa 1. (R)-4-((1-Bencilpiperidin-3-il)amino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo. En un tubo para microondas se añadió 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (172 mg, 0,97 mmol), (R)-1-bencil-piperidin-3-amina (553 mg, 2,91 mmol) y NMP (0,5 ml). La mezcla se calentó a 130 °C durante 2 h y después se enfrió a ta. La mezcla se diluyó con agua/acetato de etilo y las fases se separaron. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se retiró para dar el material en bruto, que después de cromatografía (sílice, EtOAc/Hep, del 0 al 100 %) dio (R)-4-((1-bencilpiperidin-3-il)amino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (249 mg, 77 %). CL/EM (M+H) 332,3. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,39 - 1,80 (m, 5 H), 2,38 (s a, 2H), 2,56 - 2,73 (m, 1 H), 3,50 (s, 2 H), 4,23 (s a, 1 H), 6,44 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 6,55 (dd, J = 3,71, 1,95 Hz, 1 H), 7,10-7,40 (m, 6 H), 8,04 (s, 1 H), 11,77 (s a, 1 H).

Etapa 2. (R)-4-(Piperidin-3-ilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo. En un matraz que contenía (R)-4-((1-bencilpiperidin-3-il)amino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (155 mg, 0,47 mmol) se añadió etanol (3 ml), formiato amónico (296 mg, 4,68 mmol) y Pd(OH)₂ (32,3 mg, 0,02 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h y después se enfrió a ta. La mezcla se filtró a través de Celite® y el disolvente se retiró para dar el material en bruto, que después de cromatografía (sílice, MeOH/DCM, del 0 al 40 %) dio (R)-4-(piperidin-3-ilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (71 mg, 63 %). CL/EM (M+H) 242,3.

Etapa 3. 4-[[{(3R)-1-Aciloilpiperidin-3-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo. En un matraz que contenía (R)-4-(piperidin-3-ilamino)-H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (25 mg, 0,1 mmol) se añadió THF (1 ml) y TEA (30 µl, 0,2 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C y después se añadió cloruro de acrilóilo (7,5 µl, 0,10 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua/acetato de etilo y las fases se separaron. El extracto orgánico se lavó con agua, salmuera y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se retiró al vacío para dar el material en bruto, que después de cromatografía (sílice, MeOH/DCM, del 0 al 15 %) dio 4-[[{(3R)-1-aciloilpiperidin-3-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (17 mg, 55 %). CL/EM (M+H) 296,2. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,47 (s a, 1 H), 1,61-1,79 (m, 2 H), 1,92-2,14 (m, 1 H), 2,64-3,21 (m, 2 H), 3,76-4,26 (m, 2 H), 4,43 (d, J = 11,13 Hz, 1 H), 5,45-5,70 (m, 1 H), 5,92-6,19 (m, 1 H), 6,44-6,89 (m, 3 H), 7,23 (s a, 1 H), 7,90 -8,10 (m, 1 H), 11,81 (s a, 1 H).

Ejemplo 157: 3-[4-[[{(3R)-1-[(2E)-4-(Dimetilamino)but-2-enoil]piperidin-3-il]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]propanonitrilo.

Etapa 1. (R)-3-((5-(2-Cianoetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

En un matraz que contenía (R)-3-((5-(2-hidroxietil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (400 mg, 1,11 mmol) en DCM (6,0 ml) a 0 °C se añadió CH₃SO₂Cl (0,10 ml, 1,33 mmol) y DIPEA (0,6 ml, 3,32 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y después se vertió en agua/DCM. Las fases se separaron y los extractos orgánicos se recogieron y se secaron (Na₂SO₄). El disolvente se retiró para dar (R)-3-((5-(2-((metilsulfonil)oxi)etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en bruto (540 mg), que se usó en la siguiente etapa sin purificación. Al (R)-3-((5-(2-((metilsulfonil)oxi)etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en bruto (540 mg, 1,23 mmol) se añadió DMF (5 ml) y NaCN (303 mg, 6,1 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 30 min y después se vertió en agua/acetato de etilo. Las fases se separaron y el extracto orgánico se recogió y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se retiró para dar el material en bruto, que después de cromatografía (sílice, MeOH/DCM del 0 al 5 %) dio (R)-3-((5-(2-cianoetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (302 mg, 66 %). CL/EM (M+H) 371,4.

Etapa 2. (R)-3-(4-(Piperidin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)propanonitrilo. En un matraz que contenía (R)-3-((5-(2-cianoetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (302 mg, 0,82 mmol) se añadió DCM (2 ml) y TFA (0,32 ml). La mezcla se agitó a ta durante 4 h y el disolvente se retiró para dar (R)-3-(4-(piperidin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)propanonitrilo en bruto, que se usó sin purificación adicional. CL/EM (M+H) 271,3.

Etapa 3. 3-[4-[[{(3R)-1-[(2E)-4-(Dimetilamino)but-2-enoil]piperidin-3-il]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]propanonitrilo. En un matraz que contenía (R)-3-(4-(piperidin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)propanonitrilo (100 mg, 0,37 mmol) se añadió DCM (2 ml), EDCI (78 mg, 0,41 mmol), ácido (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico (61 mg, 0,37 mmol), DIPEA (0,6 ml, 3,7 mmol) y DMAP (2,2 mg, 0,018 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a ta. La reacción se diluyó con NaHCO₃ saturado y DCM. Las fases se separaron y el extracto orgánico se recogió y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se retiró para dar 3-[4-[[{(3R)-1-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]piperidin-3-il]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]propanonitrilo en bruto, que se purificó por RP-HPLC para dar el material puro (32,8 mg). CL/EM (M+H) 382,1.

Ejemplo 158: 3-[4-[[{(3R)-1-[(2E)-4-Hidroxibut-2-enoil]piperidin-3-il]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]propanonitrilo. Se preparó como en el Ejemplo 157, excepto porque en la Etapa 3 el ácido usado fue ácido (E)-4-hidroxibut-2-enoico. CL/EM (M+H) 355,3.

Ejemplo 159: (2E)-1-[[{(3R)-3-[[5-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]piperidin-1-il]but-2-en-1-ona. Se preparó como en el Ejemplo 53, excepto porque se usó cloruro de (E)-but-2-enoilo en lugar de cloruro de acrilóilo en la etapa final.

Ejemplo 160: *rac*-(2E)-1-[(3S,4R)-4-Hidroxi-3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]but-2-en-1-ona. Se preparó como en el Ejemplo 64, excepto porque en la última etapa se usó cloruro de (E)-but-2-enoilo en lugar de cloruro de acrililoilo. CL/EM (M+H) 302,1.

Ejemplo 161: 1-[(2R,5R)-2-(Hidroximetil)-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona. Para la preparación, véase el Ejemplo 7.

Ejemplo 162: 1-[(3R,5S)-3-[(5-Cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-5-hidroxipiperidin-1-il]prop-2-en-1-ona.

Etapa 1. (3S,5R)-3-((*terc*-Butildimetilsilil)oxi)-5-((5-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. Una mezcla de (3R,5S)-3-amino-5-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 0,61 mmol), 4,5-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (136 mg, 0,73 mmol) y DIPEA (156 mg, 1,21 mmol) en *n*-BuOH (5 ml) se calentó a 80 °C durante 20 horas. La CL-EM mostró que quedaba aproximadamente un 60 % de 4,5-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina. Se añadieron 200 mg de (3R,5S)-3-amino-5-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad para dar un material en bruto, que después de cromatografía (sílice, DCM/MeOH, 100:0-90:10) dio (3S,5R)-3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-5-((5-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (290 mg, 83 %) en forma de un sólido de color amarillo. CL/EM (M+H) 482,1.

Etapa 2. N-((3R,5S)-5-((*terc*-Butildimetilsilil)oxi)piperidin-3-il)-5-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina. A una solución agitada a 0 °C de (3S,5R)-3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-5-((5-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (290 mg, 0,60 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió TFA (3 ml). Después de agitarse la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas, la TLC (DCM/MeOH, 10:1) mostró que el material de partida se había consumido por completo. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y después se purificó por cromatografía (sílice, EtOAc/MeOH, 100:0-80:20) para dar N-((3R,5S)-5-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)piperidin-3-il)-5-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (120 mg, 52,4 %) en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 3. 1-((3S,5R)-3-((*terc*-Butildimetilsilil)oxi)-5-((5-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. A una solución agitada a 0 °C de N-((3R,5S)-5-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)piperidin-3-il)-5-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (100 mg, 0,26 mmol) y DIPEA (68 mg, 0,52 mmol) en THF-H₂O (5 ml, v/v = 1:1) se añadió cloruro de acrililoilo (28,5 mg, 0,31 mmol). Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La TLC (DCM/MeOH, 10:1) mostró que el material de partida se había consumido por completo. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el material en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 4. 1-((3R,5S)-3-((5-Cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-hidroxipiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. En un matraz que contenía 1-((3S,5R)-3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-5-((5-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona en bruto se disolvió en THF (5 ml) a 0 °C y se añadió TBAF (0,3 ml, 1 M en THF). Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La CL-EM mostró que el material de partida se había consumido por completo. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el material en bruto se purificó por RP-HPLC (modificador de base) para dar 1-((3R,5S)-3-((5-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-hidroxipiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (31 mg,) en forma de un sólido de color blanco. La RMN H mostró un poco de TBAF presente, por tanto, la purificación adicional por RP-HPLC (modificador de TFA) dio 1-((3R,5S)-3-((5-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-hidroxipiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (13 mg, 16,7) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,82 (s a, 1H), 8,20 (s a, 1H), 8,13 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 7,9, 18,2 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 10,7, 16,7 Hz, 1H), 6,35 (dd, J = 10,4, 16,7 Hz, 1H), 6,01 - 5,83 (m, 1H), 5,61 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 5,51 - 5,29 (m, 1H), 4,45 (s a, 1H), 4,39 - 4,27 (m, 1H), 4,04 - 3,74 (m, 3H), 3,51 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,11 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 2,08 - 1,97 (m, 1H), 1,83 (d, J = 13,1 Hz, 1H).

Ejemplo 163: 4-[[[(3R,6S)-1-Acrliloil-6-metilpiperidin-3-il]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo. Se preparó como en el Ejemplo 18, excepto porque se usó 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo en la Etapa 1. CL/EM (M+H) 311,4. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,04-1,27 (m, 3 H), 1,59-2,08 (m, 5 H), 2,76 (s a, 1 H), 4,04-4,24 (m, 1 H), 4,44-4,82 (m, 2 H), 5,45 (d, J = 7,02 Hz, 1 H), 5,56-5,70 (m, 1 H), 6,24 (dd, J = 16,78, 1,95 Hz, 1 H), 6,60 (dd, J = 16,59, 10,73 Hz, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H).

Ejemplo 164: 4-[[[(3R,6S)-1-Acrliloil-6-metilpiperidin-3-il]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida. Se preparó como en el Ejemplo 18, excepto porque se usó 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo en la Etapa 1. La amida es un subproducto de la retirada del isómero Z con HBr/AcOH. CL/EM (M+H) 328,4. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1,02-1,29 (m, 3 H), 1,54 - 2,06 (m, 5 H), 2,51 - 2,73 (m, 1 H), 2,91 (s a, 1 H), 3,96 (s a, 2 H), 5,66 (d, J = 1,56 Hz, 1 H), 5,96 - 6,20 (m, 1 H), 6,72 (dd, J = 16,78, 10,54 Hz, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 9,65 (d, J = 7,02 Hz, 1 H).

Ejemplo 165: 4-[[[(3R,6S)-1-Acrliloil-6-metilpiperidin-3-il]amino]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonitrilo. Se preparó como en el Ejemplo 2, excepto porque se usó (2S,5R)-5-amino-2-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. CL/EM (M+H) 310,3. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,15-1,36 (m, 3 H), 1,60-1,86 (m, 3 H), 1,98 - 2,12 (m, 1 H), 2,54 - 2,78 (m, 1 H), 3,42 - 3,52 (m, 2 H), 5,12 - 5,29 (m, 1 H),

5,59-5,63 (m, 1 H), 5,64 - 5,73 (m, 1 H), 6,19-6,31 (m, 1 H), 6,44 (s a, 1 H), 6,45 - 6,62 (m, 1 H), 7,24 (s a, 1 H), 7,52 - 7,69 (m, 1 H), 7,96-8,10 (m, 1 H).

Ejemplo 166: 1-[1-Metil-7-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il]prop-2-en-1-ona.

5 Etapa 1. 3-Bromo-N-metil-5-nitropiridin-4-amina. A una solución de 3-bromo-4-cloro-5-nitropiridina (10 g, 42 mmol) en THF (100 ml) se añadió lentamente MeNH₂ al 30 %/H₂O (20 ml, 210 mmol) a temperatura ambiente. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. la TLC (Éter de petróleo/EtOAc, 4:1) mostró que el material de partida se había consumido por completo. La mezcla de reacción se repartió entre
10 EtOAc (300 ml) y agua (200 ml) y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a sequedad para dar 3-bromo-N-metil-5-nitropiridin-4-amina (8 g, 80 %) en forma de un sólido de color amarillo, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,22 (d, J = 5,52 Hz, 3 H), 7,15 (s a, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,90 (s, 1 H).

15 Etapa 2. 5-Bromo-N4-metilpiridin-3,4-diamina. A una solución de 3-bromo-N-metil-5-nitropiridin-4-amina en bruto (8 g, 34,56 mmol) en AcOH (200 ml) se añadió Fe (11,6 g, 207,34 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 3 horas. La TLC (EtOAc) mostró que el material de partida se había consumido por completo. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a sequedad y después se purificó por cromatografía (sílice, MeOH/DCM, del 0 % al 10 %) para dar 8 g de 5-bromo-N4-metil-piridin-3,4-diamina (rendimiento 100 %).

20 Etapa 3. 7-Bromo-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina. A una solución agitada de 5-bromo-N4-metilpiridin-3,4- diamina (8 g, 40 mmol) en orto-formiato de trimetilo (200 ml) se añadió TsOH·H₂O (344 mg, 1,8 mmol). Después, la reacción se agitó a 80 °C durante 4 horas. La TLC (EtOAc) mostró que el material de partida se había consumido por completo. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y después se purificó por cromatografía (sílice, MeOH/EtOAc, del 0 % al 10 %) para dar 6,5 g de 7-bromo-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina (rendimiento 77 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,09 (s, 3 H), 8,43 (d, J = 6,27 Hz, 2 H), 8,92 (s, 1 H).

25 Etapa 4. N-(Difenilmetileno)-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-amina. A una solución agitada de 7-bromo-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina (5,5 g, 26,2 mmol) y NHCPPh₂ (7,07 g, 39,3 mmol) en tolueno anhidro (200 ml) se añadió BINAP (1,7 g, 2,62 mmol) y Cs₂CO₃ (34 g, 104,8 mmol). Después de la adición, la reacción se desgasificó al vacío y se purgó varias veces con N₂. Después, se añadió Pd(OAc)₂ (588 mg, 2,62 mmol) en la mezcla de reacción en una atmósfera de N₂. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó varias veces con N₂. La mezcla de reacción se
30 agitó a 130 °C durante 12 horas. La CLEM mostró que el material de partida se había consumido por completo. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a sequedad y después se purificó por cromatografía (sílice, MeOH/EtOAc, del 0 % al 10 %) para dar N-(difenilmetileno)-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-amina (6,2 g, 76 %) en forma de un sólido de color amarillo. CL/EM (M+H) 312,9.

35 Etapa 5. 1-Metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-amina. A una solución agitada de N-(difenilmetileno)-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-amina (6,2 g, 20 mmol) en MeOH (150 ml) se añadió NaOAc (4,24 g, 52 mmol) y NH₂OH·HCl (2,78 g, 40 mmol). Después de agitarse la mezcla a 80 °C durante 12 horas, la TLC (DCM/MeOH, 10:1) mostró que el material de partida se había consumido por completo. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a sequedad y después se purificó por cromatografía (sílice, MeOH/DCM, del 0 % al 30 %) para dar 1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-amina (5 g, 100 % incluyendo un poco de sal inorgánica) en forma de un sólido de color
40 blanco.

45 Etapa 6. N-(1-Metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il)acetamida. Una solución de 1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-amina (3,3 g, 22,3 mmol) en anhídrido acético (20 ml) se agitó a 60 °C durante 4 horas. la TLC (DCM/MeOH, 10:1) mostró que el material de partida se había consumido por completo. La mezcla de reacción se inactivó con carbonato sódico saturado (20 ml). La solución se concentró a sequedad y el producto en bruto se purificó por cromatografía (sílice, MeOH/DCM, del 0 % al 30 %) para dar N-(1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il)acetamida (2 g, 47 % en 2 etapas) en forma de un aceite de color amarillo. Etapa 7. 7-Acetamido-5-bencil-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5-io. A una solución agitada de N-(1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il)acetamida (2 g, 10,5 mmol) en tolueno (20 ml) se añadió BnBr (1,8 g, 10,5 mmol). Después de agitarse la mezcla a 110 °C durante 12 horas, la TLC (DCM/MeOH, 10:1) mostró que el material de partida se había consumido por completo. La mezcla de reacción se filtró para dar 7-acetamido-5-bencil-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5-io (2,6 g, 88 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,91 - 4,18 (m, 3 H), 5,84 (s, 2 H), 7,32 - 7,65 (m, 5 H), 8,69 - 9,01 (m, 2 H), 9,77 (s, 1H).

55 Etapa 8. N-(5-Bencil-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il)acetamida. A una solución agitada de 7-acetamido-5-bencil-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5-io (500 mg, 1,8 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió NaBH₄ (140 mg, 3,6 mmol) en porciones a -10 °C. Después de agitarse la mezcla a la misma temperatura durante 30 min. la TLC (DCM/MeOH, 10:1) mostró que el material de partida se había consumido por completo. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el producto en bruto se purificó por cromatografía (sílice, MeOH/DCM, del 0 % al 10 %) para dar N-(5-bencil-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il)acetamida (180 mg, 36 %) en forma de un aceite de color amarillo.

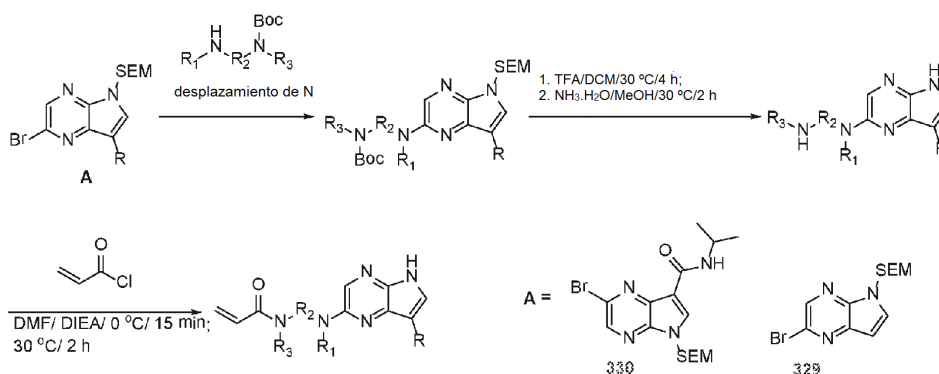
Etapa 9. 5-Bencil-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-amina. Una solución de N-(5-bencil-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il)acetamida (100 mg, 0,36 mmol) en solución 6 M de HCl (5 ml) se agitó a 70 °C durante 12 horas. la TLC (DCM/MeOH, 10:1) mostró que el material de partida se había consumido por completo. La mezcla de reacción se destiló azeotrópicamente tres veces con EtOH para dar el compuesto 5-bencil-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-amina (100 mg, 95 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃) δ 1,86 (s a, 2 H), 2,62-2,76 (m, 1 H), 3,23 - 3,33 (m, 1 H), 3,62 - 3,73 (m, 2 H), 3,67 - 3,72 (m, 1 H), 3,83 (s, 1 H), 3,74 - 3,81 (m, 1 H), 3,84 - 3,93 (m, 1 H), 7,17 - 7,55 (m, 5 H).

Etapa 10. 5-Bencil-N-(2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-amina. Una mezcla de 5-bencil-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-amina (300 mg, 1,08 mmol), DIPEA (697 mg, 5,4 mmol) y 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (244 mg, 1,3 mmol) en n-BuOH (10 ml) se calentó a 135 °C durante una noche. La CL-EM mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a sequedad. El residuo se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con agua (20 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía (sílice, EtOAc/éter de petróleo, del 10 % al 80 %) para dar 5-bencil-N-(2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-amina (250 mg, 60 %) en forma de un sólido de color amarillo. CL/EM (M+H) 393,9.

Etapa 11. 1-Metil-N-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-amina. En un frasco de hidrogenación Parr, se añadió Pd seco al 10 %/C (10 mg) en una atmósfera de Ar. Después, se añadió una solución de 5-bencil-N-(2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-amina (100 mg, 0,25 mmol) en MeOH (10 ml) y la mezcla resultante se hidrogenó en una atmósfera de 0,34 MPa (50 psi) de H₂ a 30 °C durante 72 horas. La solución de reacción se filtró a través de una capa de Celite® y la torta se lavó tres veces con MeOH. El filtrado combinado se concentró para dar 1-metil-N-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-amina (60 mg, 89,5 %) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó directamente para la siguiente etapa sin tratamiento adicional.

Etapa 12. 1-(7-((7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona. A una solución agitada de 1-metil-N-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-amina (60 mg, 0,22 mmol) en THF (2 ml) y agua (2 ml) a 0 °C se añadió DIPEA (86 mg, 0,67 mmol) y cloruro de acrililoilo (24 mg, 0,27 mmol). Después haberse agitado la mezcla resultante a 0 °C durante 2 horas, La CLEM mostró que el material de partida se había consumido por completo. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar el producto en bruto, que se purificó adicionalmente por HPLC para dar 1-(7-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (1,5 mg, 2,5 %) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (M+H) 324,2. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,02 - 2,14 (m, 1 H), 2,26-2,38 (m, 1 H), 2,61 - 2,73 (m, 1 H), 3,44 - 3,52 (m, 3 H), 3,59 (dd, J = 14,43, 2,64 Hz, 1 H), 3,91 - 4,21 (m, 2 H), 4,36 - 4,52 (m, 1 H), 5,04 - 5,63 (m, 1 H), 5,88 - 6,39 (m, 1 H), 6,52 - 6,64 (m, 1 H), 6,99 - 7,10 (m, 1 H), 7,59 - 7,85 (m, 1 H), 8,17 - 8,27 (m, 1 H), 11,56 (s a, 1 H).

Ejemplos 167-196



40 Matrices de partida A. Se prepararon (2-bromo-N-isopropil-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida y 2-bromo-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina) como se describe en el documento WO2010/063634 y en Journal of Medicinal Chemistry, 56(4), 1677-1692 (2013). Los Ejemplos 165-196 se prepararon de acuerdo con el siguiente procedimiento sintético.

Etapa 1:

45 (a) Precursor 330 (CONHiPr). Se preparó una solución 0,1 M de 2-bromo-N-isopropil-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida (330) en tolueno. Se dispensaron compañeros de amina (150 μmol, 2,0 equiv.) en viales de reacción de 8 ml. Se dispensó Cs₂CO₃ (48,9 mg, 150 μmol, 2,0 equiv.)

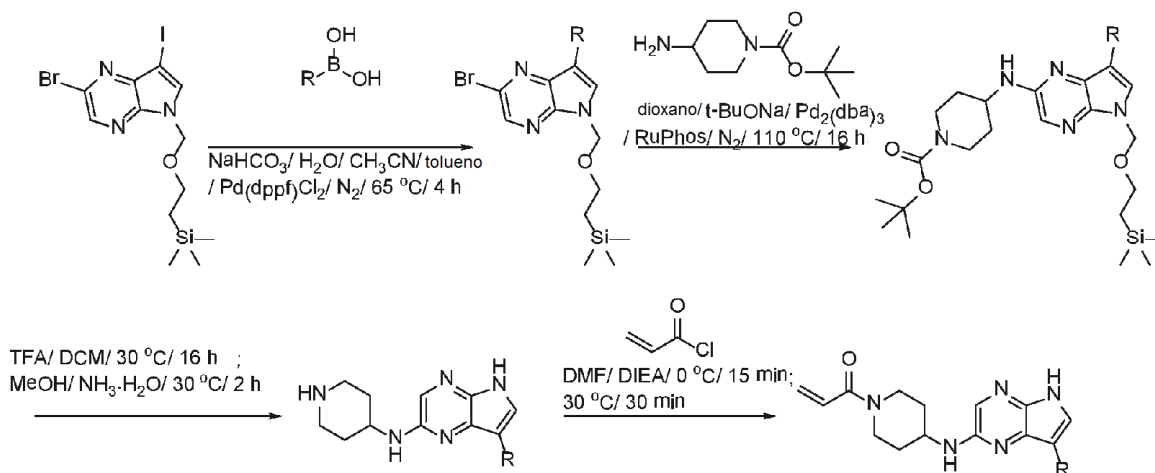
- 5 en cada vial. Se añadieron 750 μ l (75 μ mol, 1,0 equiv.) de solución de 2-bromo-N-isopropil-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida a cada vial, seguido de Pd₂(dba)₃ (6,9 mg, 7,5 μ mol, 0,1 equiv.) y después dppf (2,5 mg, 10 μ mol, 0,13 equiv.) en una atmósfera de N₂. Los viales se taparon y se agitaron a 100 °C durante 16 h. Después que las reacciones se consideraran completas según CL-EM, los disolventes se evaporaron a presión reducida. El producto en bruto se lavó con H₂O (1 ml) y se extrajo con EtOAc (1 ml x 3). La fase orgánica se recogió y se concentró para obtener los intermedios de la etapa 1.
- 10 (b) Precursor **329** (H). Se preparó una solución 0,1 M de 2-bromo-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (**329**) en dioxano. Se dispensaron compañeros de amina (150 μ mol, 2,0 equiv.) a viales de reacción de 8 ml. Se añadió t-BuONa (14,4 mg, 150 μ mol, 2,0 equiv.) a cada vial, seguido de 750 μ l (75 μ mol, 1,0 equiv.) de solución de 2-bromo-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina, Pd₂(dba)₃ (6,9 mg, 7,5 μ mol, 0,1 equiv.) y Ruphos (4,2 mg, 9 μ mol, 0,12 equiv.) en una atmósfera de N₂. Los viales se taparon y se agitaron a 110 °C durante 16 h. Después de que las reacciones se consideraran completas según CL-EM, los disolventes se evaporaron a presión reducida. El producto en bruto se lavó con H₂O (1 ml) y se extrajo con EtOAc (1 ml x 3). La fase orgánica se recogió y se concentró para obtener los intermedios de la etapa 1.
- 15 Etapa 2: Desprotección (De-Boc & De-SEM). Se dispensó un ml de TFA/ DCM (v/v= 1/ 7) en viales que contenían los intermedios de la etapa 1. Los viales se taparon y se agitaron a 30 °C durante 4 h. Los disolventes se evaporaron a presión reducida. En cada vial se añadieron uno y dos décimos de ml de NH₃H₂O/ MeOH (v/v = 1/ 3). Los viales se taparon y se agitaron a 30 °C durante 2 h. Después que las reacciones se consideraran completas según CL-EM, los disolventes se evaporaron a presión reducida para obtener el intermedio de la Etapa 2.
- 20 Etapa 3: Acilación. Se dispensaron quinientos μ l de DMF anhidra en viales que contenían el intermedio de la Etapa 2. Se añadió DIEA (29 mg, 225 μ mol, 3,0 equiv.) a cada vial, seguido de cloruro de acrililoilo (8,1 mg, 90 μ mol, 1,2 equiv.) a temperaturas por debajo de 0 °C. Los viales se mantuvieron a 0 °C durante 15 min y después se agitaron a 30 °C durante 2 h. Después de que las reacciones se consideraran completas según CL-EM, los disolventes se evaporaron a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC prep. para dar el producto final.

Ejemplo	PM	PM (obs)	Nombre
167	257,3	258	N-[1-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)pirrolidin-3-il]prop-2-enamida
168	356,43	257	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-(propan-2-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
169	370,46	371	2-[4-[acriloil(metil)amino]piperidin-1-il]-N-(propan-2-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
170	368,44	369	2-[(3aR,6aR)-1-acriloilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-il]-N-(propan-2-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
171	342,4	343	2-[(3S)-1-acriloilpirrolidin-3-il]amino)-N-(propan-2-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
172	257,3	258	1-[4-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona
173	328,38	329	2-[3-(acriloilamino)azetidín-1-il]-N-(propan-2-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
174	342,4	343	2-(4-acriloilpiperazin-1-il)-N-(propan-2-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
175	269,31	270	1-[6-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-2,6-diazaespiro[3,3]hept-2-il]prop-2-en-1-ona
176	271,32	272	1-[4-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona
177	356,43	357	2-[(2S)-1-acriloilpirrolidin-2-il]metil)amino)-N-(propan-2-il)-5H-pirrolo [2,3-b]pirazin-7-carboxamida
178	368,44	369	2-(5-acriloilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-N-(propan-2-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
179	358,4	359	2-[(1-acriloil-4-hidroxipirrolidin-3-il)amino]-N-(propan-2-il)-5H-pirrolo [2,3-b]pirazin-7-carboxamida
180	356,43	357	2-[(2R)-1-acriloilpirrolidin-2-il]metil)amino)-N-(propan-2-il)-5H-pirrolo [2,3-b]pirazin-7-carboxamida

(continuación)

Ejemplo	PM	PM (obs)	Nombre
181	342,4	343	2-[(3R)-3-(acriloilamino)pirrolidin-1-il]-N-(propan-2-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
182	370,46	371	2-[[cis-4-(acriloilamino)ciclohexil]amino]-N-(propan-2-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
183	368,44	369	2-((1R,5S)-1-[(acriloilamino)metil]-3-azabicyclo[3,1,0]hex-3-il)-N-(propan-2-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
184	342,4	343	2-[[cis-3-(acriloilamino)ciclobutil]amino]-N-(propan-2-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
185	356,43	357	2-(4-acriloil-1,4-diazepan-1-il)-N-(propan-2-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
186	257,3	258	N-[(3S)-1-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)pirrolidin-3-il]prop-2-enamida
187	342,4	343	2-{3-[acriloil(metil)amino]azetidín-1-il}-N-(propan-2-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
188	328,38	329	2-[(1-acriloilazetidín-3-il)amino]-N-(propan-2-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
189	354,41	355	2-[[[(1R,5S,6s)-3-acriloil-3-azabicyclo[3,1,0]hex-6-il]amino]-N-(propan-2-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
190	356,43	357	2-[(3R)-3-[acriloil(metil)amino]pirrolidin-1-il]-N-(propan-2-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
191	356,43	357	2-[[[(3S)-1-acriloilpirrolidin-3-il]metil]amino]-N-(propan-2-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
192	243,27	244	N-[1-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)azetidín-3-il]prop-2-enamida
193	370,46	371	2-[[[(1-acriloilpiperidín-4-il)metil]amino]-N-(propan-2-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
194	342,4	343	2-[(3S)-3-(acriloilamino)pirrolidin-1-il]-N-(propan-2-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
195	342,4	343	2-[3-(acriloilamino)pirrolidin-1-il]-N-(propan-2-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
196	372,43	373	2-[[[(3R,4R)-1-acriloil-3-hidroxipiperidín-4-il]amino]-N-(propan-2-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
197	283,34	284	N-[[[(1R,5S)-3-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-3-azabicyclo[3,1,0]hex-1-il]metil]prop-2-enamida
198	342,4	343	2-[[trans-3-(acriloilamino)ciclobutil]amino]-N-(propan-2-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida

Los Ejemplos 199-212 se prepararon como se describe en el siguiente Esquema.



Etapa 1: Acoplamiento de Suzuki. Se dispensaron ácidos borónicos/boronatos (200 μ mol, 2,0 equiv.) en viales de reacción de 8 ml, seguido de 600 μ l (100 μ mol, 1,0 equiv.) de solución de 2-bromo-7-yodo-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (0,167 M) en CH_3CN , 200 μ l de tolueno, 400 μ l (400 μ mol, 4,0 equiv.) de solución de NaHCO_3 (1,0 M en H_2O) y después $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (7,3 mg, 10 μ mol, 0,1 equiv.) en una atmósfera de N_2 . Los viales se taparon y se agitaron a 65 $^\circ\text{C}$ durante 4 h. Después que las reacciones se consideraran completas según CL-EM, los disolventes se evaporaron a presión reducida y el residuo se lavó con H_2O (1 ml) y se extrajo con EtOAc (1 ml x 3). Las fases orgánicas se concentraron a presión reducida para obtener los intermedios de la etapa 1.

Etapa 2: Desplazamiento de N. Se dispensó una solución de t-BuONa (19,2 mg, 200 μ mol, 2,0 equiv.) en los viales que contenían los intermedios de la etapa 1, seguido de 800 μ l (200 μ mol, 2,0 equiv.) de solución de 4-aminopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,25 M en dioxano), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9,2 mg, 10 μ mol, 0,1 equiv.) y RuPhos (5,6 mg, 12 μ mol, 0,12 equiv.) en una atmósfera de N_2 . Los viales se taparon y se agitaron a 110 $^\circ\text{C}$ durante 16 h. Después de que las reacciones se consideraran completas según CL-EM, los disolventes se evaporaron a presión reducida y el residuo se lavó con H_2O (1 ml) y se extrajo con EtOAc (1 ml x 3). Las fases orgánicas se concentraron a presión reducida para obtener los intermedios de la etapa 2.

Etapas 3 y 4: Desprotección (De-Boc & De-SEM). Un ml de TFA/DCM (1:7, v/v) se dispensó en viales que contenían los intermedios de la etapa 2. Los viales se taparon y se agitaron a 30 $^\circ\text{C}$ durante 16 h. Los disolventes se evaporaron a presión reducida. En cada vial se añadieron uno y dos décimos de ml de solución de $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ (1:3, v/v). Los viales se taparon y se agitaron a 30 $^\circ\text{C}$ durante 2 h. Después que las reacciones se consideraran completas según CL-EM, los disolventes se evaporaron a presión reducida para proporcionar los intermedios de las etapas 3/4.

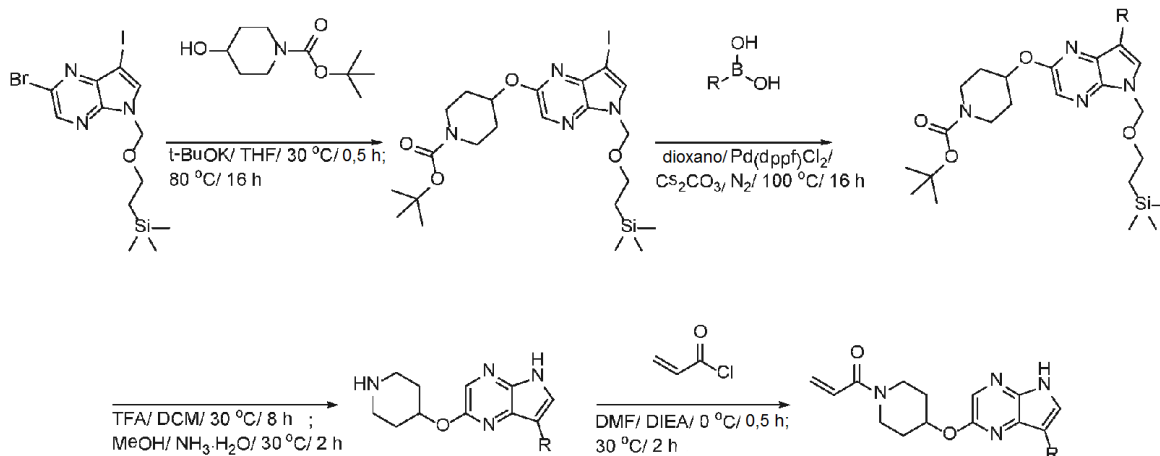
Etapa 5: Acilación. Se dispensaron ochocientos (800) μ l de DMF en viales que contenían los intermedios de las Etapas 3 y 4, seguido de DIEA (38,7 mg, 300 μ mol, 3,0 equiv.) y cloruro de acrilóilo (18 mg, 200 μ mol, 2,0 equiv.) a 0 $^\circ\text{C}$. Los viales se mantuvieron a 0 $^\circ\text{C}$ durante 15 min y después se agitaron a 30 $^\circ\text{C}$ durante 30 min. Después de que las reacciones se consideraran completas según CL-EM, los disolventes se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el producto final.

Ej.	PM	PM (obs)	Nombre
199	362,44	362	1-(4-{{7-(6-metilpiridin-3-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il}amino}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
200	366,4	366	1-(4-{{7-(3-fluoropiridin-4-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il}amino}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
201	362,44	362	1-(4-{{7-(2-metilpiridin-4-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il}amino}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
202	349,4	349	1-(4-{{7-(pirimidin-5-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il}amino}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
203	425,51	426	1-[4-{{7-[4-(metilsulfonyl)fenil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il}amino}piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona

(continuación)

Ej.	PM	PM (obs)	Nombre
204	404,47	404	3-{2-[(1-acriolilpiperidin-4-il)amino]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}-N-metilbenzamida
205	362,44	348	1-(4-[[7-(piridin-3-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]amino]piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
206	373,42	373	5-{2-[(1-acriolilpiperidin-4-il)amino]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il}piridin-3-carbonitrilo
207	366,4	366	1-(4-[[7-(6-fluoropiridin-3-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]amino]piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
208	434,5	434	1-[4-((7-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
209	347,42	347	1-{4-[[7-(fenil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]amino]piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
210	379,42	379	1-(4-[[7-(2-metoxipirimidin-5-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]amino]piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
211	366,4	366	1-(4-[[7-(2-fluoropiridin-4-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]amino]piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
212	366,4	366	1-(4-[[7-(5-fluoropiridin-3-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]amino]piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

Los Ejemplos 213-229 se prepararon como se detalla en el siguiente Esquema.



5 Etapa 1: Desplazamiento de O. Se dispensó t-BuOK (33,6 mg, 300 μ mol, 2,0 equiv.) en viales de reacción de 8 ml, seguido de 600 μ l (150 μ mol, 1,0 equiv.) de solución de 2-bromo-7-yodo-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (0,25 M en THF), 600 μ l (600 μ mol, 4,0 equiv.) de solución de *terc*-butil 4-hidroxipiperidin-1 (1,0 M en THF). Los viales se taparon y se agitaron a 30 $^{\circ}$ C durante 0,5 h y después se agitaron a 80 $^{\circ}$ C durante 16 h. Después de que las reacciones se consideraran completas según CL-EM, los disolventes se evaporaron a presión reducida y el residuo se lavó usando H₂O (1 ml) y se extrajo usando EtOAc (1 ml x 3). La fase orgánica se concentró a presión reducida para obtener los intermedios de la etapa 1.

15 Etapa 2: Acoplamiento de Suzuki. Los intermedios de la etapa 1 (0,15 M en dioxano) se dispensaron en viales de reacción de 8 ml, seguido de Cs₂CO₃ (97,7 mg, 300 μ mol, 3,0 equiv.), 1 ml (150 μ mol, 1,0 equiv.) de solución de ácidos borónicos/boronato y Pd(dppf)Cl₂ (11 mg, 15 μ mol, 0,1 equiv.) en una atmósfera de N₂. Los viales se taparon y se agitaron a 100 $^{\circ}$ C durante 16 h. Después que las reacciones se consideraran completas según CL-EM, los disolventes se evaporaron a presión reducida y el residuo se lavó usando H₂O (1 ml) y se extrajo usando EtOAc (1 ml x 3). La fase orgánica se concentró a presión reducida para obtener los intermedios de la etapa 2.

Etapas 3 y 4: Desprotección (De-Boc & De-SEM). Se dispensó un mililitro y medio de solución de TFA/ DCM (1:4,

v/v) en viales que contenían los intermedios de la etapa 2. Los viales se taparon y se agitaron a 30 °C durante 8 h. Los disolventes se evaporaron a presión reducida. Se dispensaron dos ml de solución de NH₃H₂O/MeOH (1:3, v/v) en cada vial. Los viales se taparon y se agitaron a 30 °C durante 2 h. Después que las reacciones se consideraran completas según CL-EM, los disolventes se evaporaron a presión reducida. Los disolventes se evaporaron para obtener los intermedios de la etapa 3.

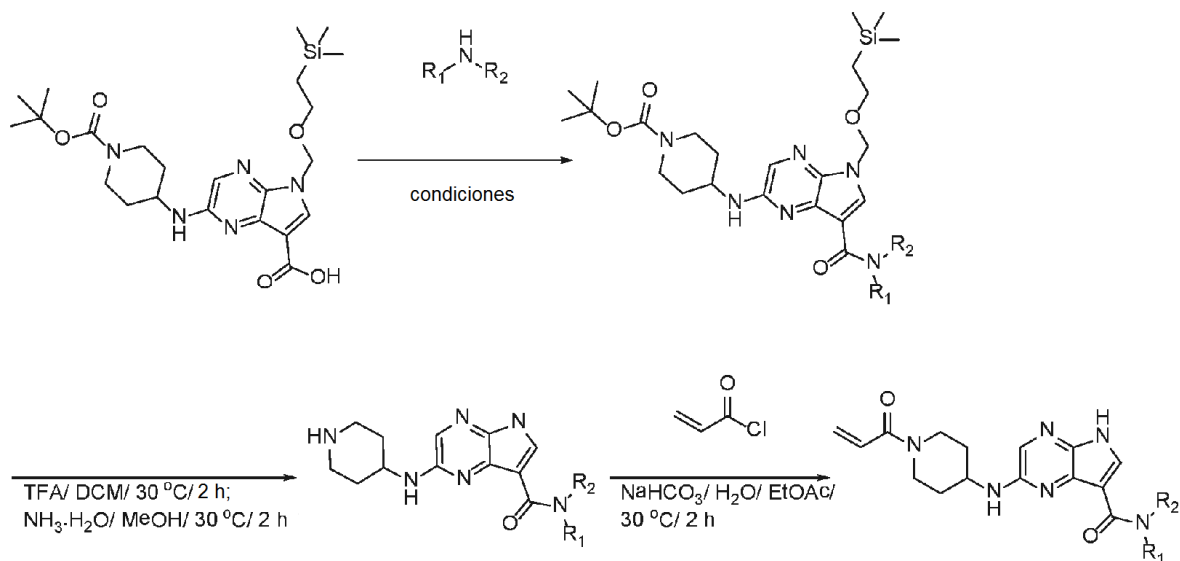
5

Etapa 5: Acilación. Se dispensaron 750 µl de DMF en viales que contenían los intermedios de la etapa 3, seguido de DIEA (58 mg, 450 µmol, 3,0 equiv.) y cloruro de aciloilo (27 mg, 300 µmol, 2,0 equiv.) a 0 °C. Los viales se mantuvieron a 0 °C durante 0,5 h y después se agitaron a 30 °C durante 2 h. Después de que las reacciones se consideraran completas según CL-EM, los disolventes se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el producto final.

10

Ej.	PM	PM (obs)	Nombre
213	367,38	367	1-(4-{{7-(5-fluoropiridin-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il}oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
214	363,42	363	1-(4-{{7-(6-metilpiridin-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il}oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
215	350,38	350	1-(4-{{7-(pirimidin-5-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il}oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
216	374,4	374	5-{2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)oxi]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il}piridin-2-carbonitrilo
217	367,38	367	1-(4-{{7-(2-fluoropiridin-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il}oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
218	352,4	352	1-(4-{{7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il}oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
219	380,41	380	1-(4-{{7-(2-metoxipirimidin-5-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il}oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
220	363,42	363	1-(4-{{7-(2-metilpiridin-4-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il}oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
221	380,45	380	1-(4-{{7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il}oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
222	367,38	367	1-(4-{{7-(2-fluoropiridin-4-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il}oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
223	435,49	435	1-[4-{{7-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il}oxi}piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona
224	367,41	367	1-(4-{{7-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il}oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
225	374,4	374	5-{2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)oxi]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il}piridin-3-carbonitrilo
226	367,38	367	1-(4-{{7-(6-fluoropiridin-3-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il}oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
227	405,46	405	3-{2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)oxi]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il}-N-metilbenzamida
228	367,38	367	1-(4-{{7-(3-fluoropiridin-4-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il}oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
229	426,5	426	1-[4-{{7-[4-(metilsulfonil)fenil]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il}oxi}piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona

Los Ejemplos 230 -291 se prepararon como se detalla en el siguiente Esquema.



Para las aminas primarias generales (Grupo 1), las condiciones de la etapa 1 son DMF/DIEA/HBTU/30 °C/16 h.

Para aminas primarias con un grupo ciano (Grupo 2, las condiciones de la etapa 1 son DMF/DIEA/HATU/60 °C/16 h.

5 Etapa 1: Formación de amida.

Grupo 1: Las aminas (150 μ mol, 1,5 equiv.) se pusieron en viales de reacción de 8 ml, seguido de 300 μ l de DMF, 500 μ l de ácido 2-((1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)amino)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxílico (0,2 M en DMF; 100 μ mol, 1,0 equiv.), DIEA (70 μ l, 400 μ mol, 4,0 equiv.) y HBTU (170 μ mol, 1,7 equiv.) en cada vial. Los viales se taparon y se agitaron a 30 °C durante 16 h. Después que las reacciones se consideraran completas según CL-EM, los disolventes se evaporaron a presión reducida. Se añadió un ml de solución saturada de NaHCO₃ en cada vial. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron con Na₂SO₄ anhidro. La filtración y la evaporación a presión reducida proporcionaron los intermedios en bruto que se usaron directamente en la siguiente etapa.

Grupo 2: Las aminas (150 μ mol, 1,5 equiv.) se pusieron en viales de reacción de 8 ml, seguido de 500 μ l de ácido 2-((1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)amino)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxílico (0,2 M en DMF; 100 μ mol, 1,0 equiv.), DIEA (70 μ l, 400 μ mol, 4,0 equiv.) y 300 μ l de solución de HATU (0,67 M en DMF; 200 μ mol, 2,0 equiv.). Los viales se taparon y se agitaron a 30 °C durante 16 h. Después que las reacciones se consideraran completas según CL-EM, los disolventes se evaporaron a presión reducida. Se añadió un ml de solución saturada de NaHCO₃ en cada vial. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron con Na₂SO₄ anhidro. La filtración y la evaporación a presión reducida proporcionaron los intermedios en bruto que se usaron directamente en la siguiente etapa. Etapas 2 y 3: De-Boc & De-SEM. Se dispensaron un mililitro y medio de TFA/DCM (1:4, v/v) en viales que contenían los intermedios de la etapa 1. Los viales se taparon y se agitaron a 30 °C durante 2 h. Los disolventes se evaporaron a presión reducida. Después se dispensaron un mililitro y dos décimas de NH₃·H₂O/MeOH (1:2, v/v) en cada vial. Los viales se taparon y se agitaron a 30 °C durante 2 h. Después que las reacciones se consideraran completas según CL-EM, los disolventes se evaporaron a presión reducida para obtener los intermedios de las etapas 2/3, que se usaron directamente para la siguiente etapa.

Etapa 4: Acilación: Se dispensó un ml de solución saturada de NaHCO₃ en los viales que contenían los intermedios de las etapas 2/3, seguido de 1 ml de EtOAc y cloruro de acrilóilo (200 μ mol, 2,0 equiv.) en cada vial. Los viales se taparon y se agitaron a 30 °C durante 2 h. Después que las reacciones se consideraran completas según CL-EM, los disolventes se evaporaron a presión reducida para obtener residuos, que se purificaron por HPLC prep. para dar el producto final.

Ej.	PM	PM (obs)	Nombre
230	356,43	357	2-[(1-acrilóilpiperidin-4-il)amino]-N-(propan-2-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
231	398,47	399	2-[(1-acrilóilpiperidin-4-il)amino]-N-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida

(Continuación)

Ej.	PM	PM (obs)	Nombre
232	412,49	413	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-[(1-hidrox ciclopentil)metil]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
233	422,41	423	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-[(1R,2R)-2-(trifluorometil)ciclopropil]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
234	418,45	419	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-(2,2-difluorociclopentil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
235	426,52	428	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-[(1-hidroxi-3-metilciclopentil)metil]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
236	432,48	433	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-(3,3-difluorociclohexil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
237	400,46	401	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-[(1R,2R)-2-fluorociclopentil]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
238	418,45	419	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-[(3,3-difluorociclobutil)metil]-5H-pirrol [2,3-b]pirazin-7-carboxamida
239	426,52	428	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-[(3R)-1-hidroxi-3-metilciclopentil]metil]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
240	424,43	425	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-(4,4,4-trifluorobutil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
241	438,45	439	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-[(2R)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutil]-5H-pirrol [2,3-b]pirazin-7-carboxamida
242	381,44	382	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-(3-cianopropil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
243	386,43	387	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-(3-fluorociclobutil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
244	400,46	401	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-[(1S,3R)-3-fluorociclopentil]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
245	404,42	405	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-(3,3-difluorociclobutil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
246	410,4	411	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-(3,3,3-trifluoropropil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
247	400,46	401	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-[(1S,3S)-3-fluorociclopentil]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
248	468,48	469	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-[(2R,3R)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-4-metilpentan-3-il]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
249	462,5	463	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-[(3,3-difluoro-1-hidrox ciclohexil)metil]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
250	444,51	446	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-[(2R)-2-fluoro-1-hidrox ciclohexil]metil]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
251	400,46	401	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopentil]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
252	468,48	469	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-[(2S,3S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-4-metilpentan-3-il]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida

(Continuación)

Ej.	PM	PM (obs)	Nombre
251b	426,52	428	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-[1-(1-hidrox ciclobutil)propil]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
252b	462,5	463	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-[(4,4-difluoro-1-hidrox ciclohexil)metil]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
253	438,45	439	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-(4,4,4-trifluoro-2-metilbutil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
254	444,51	446	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-[(2S)-2-fluoro-1-hidrox ciclohexil]metil]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
255	400,46	401	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-[(1R,3S)-3-fluorociclopentil]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
256	432,48	433	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-(2,2-difluorociclohexil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
257	506,61	508	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-[(2S)-1-[(2S)-2-cianopirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
258	492,58	494	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-[(2S)-1-[(2S)-2-cianopirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
259	418,45	419	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-(3,3-difluorociclopentil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
260	451,58	453	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-(8-cianoetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
261	367,41	368	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-(2-cianoetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
262	435,53	437	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-[(1S,3S)-3-(cianometil)ciclohexil]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
263	395,47	396	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-[(2R)-1-cianobutan-2-il]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
264	438,49	439	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-[(2S)-1-[(2-cianoetil)amino]-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida

Los **Ejemplos 265 - 289** se prepararon de acuerdo con el esquema y procedimiento para los Ejemplos 230 -291. (Aminas del Grupo 1)

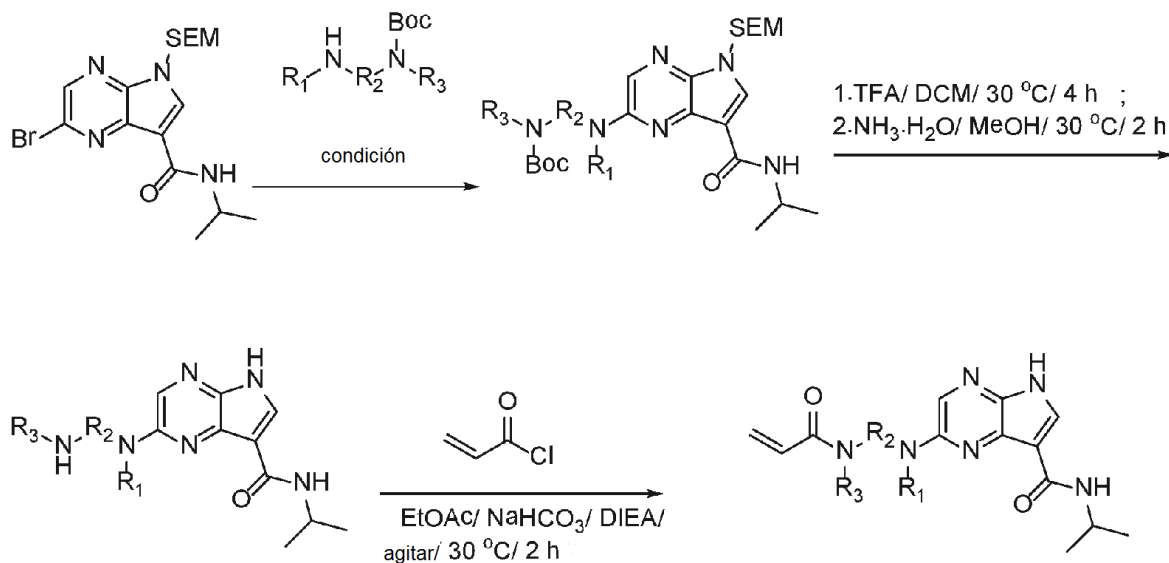
Ej.	Pm	Pm obs.	Nombre
265	356,43	357	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-(propan-2-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
266	370,46	371	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N- <i>terc</i> -butil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
267	384,48	385	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-[(2S)-pentan-2-il]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
268	386,46	387	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-[(2R)-1-metoxipropan-2-il]-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
269	370,46	371	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-butyl-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
270	396,5	397	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-(ciclopentilmetil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida

ES 2 654 051 T3

(continuación)

Ej.	Pm	Pm obs.	Nombre
271	384,48	385	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-(2,2-dimetilpropil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
272	370,46	371	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-(2-metilpropil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
273	396,37	397	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
274	384,48	385	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-[(2R)-pentan-2-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
275	372,43	373	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-(2-metoxietil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
276	384,48	385	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-(2-metilbutan-2-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
277	386,46	387	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-[(2S)-1-metoxipropan-2-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
278	396,5	397	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-ciclohexil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
279	370,46	371	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-metil-N-(propan-2-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
280	368,44	369	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-ciclobutil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
281	380,45	381	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-(biciclo[1,1,1]pent-1-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
282	392,41	393	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-(2,2-difluoropropil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
283	382,47	383	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-ciclopentil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
284	354,41	355	1-(4-{[7-(azetidín-1-ilcarbonil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]amino}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
285	370,46	371	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-[(2S)-butan-2-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
286	368,44	369	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-ciclopropil-N-metil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
287	368,44	369	1-(4-{[7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]amino}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
288	382,47	383	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-(1-ciclopropiletíl)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
289	370,46	371	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-[(2R)-butan-2-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida

Los Ejemplos 290 -328 se prepararon como se detalla en el siguiente Esquema.



Grupo 1: Para aminas generales, las condiciones para la Etapa 1 son dioxano/ $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{Xphos}/\text{Cs}_2\text{CO}_3/\text{N}_2/120\text{ }^\circ\text{C}/16\text{ h}$. Grupo 2: Para aminas secundarias con un grupo estéricamente exigente, las condiciones para la Etapa 1 son tolueno/ $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{Ruphos}/t\text{-BuONa}/\text{N}_2/65\text{ }^\circ\text{C}/2\text{ días}$.

Etapa 1: Desplazamiento de N. Grupo 1: Se pusieron las aminas (195 μmol , 1,5 equiv.) en viales de reacción de 8 ml. Se dispensaron mil μl de solución de 2-bromo-N-isopropil-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirrollo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida (0,13 M en dioxano; 130 μmol , 1,0 equiv.) en cada vial, seguido de Cs_2CO_3 (81,9 mg, 260 μmol , 2,0 equiv.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (11,9 mg, 13 μmol , 0,1 equiv.) y Xphos (6,2 mg, 13 μmol , 0,1 equiv.) en una atmósfera de N_2 . Los viales se taparon y se agitaron a 120 $^\circ\text{C}$ durante 16 h. Después que las reacciones se consideraran completas según CL-EM, los disolventes se evaporaron a presión reducida para obtener residuos. El producto en bruto se lavó con H_2O (1 ml) y se extrajo con EtOAc (1 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 . El filtrado se concentró para dar los intermedios en bruto de la etapa 1, que se usaron directamente para la siguiente etapa.

Grupo 2: Se pusieron las aminas (195 μmol , 1,5 equiv.) en viales de reacción de 8 ml. Se dispensaron mil μl de solución de 2-bromo-N-isopropil-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirrollo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida (0,1 M en tolueno; 130 μmol , 1,0 equiv.) en cada vial, seguido de $t\text{-BuONa}$ (24,9 mg, 260 μmol , 2,0 equiv.) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (11,9 mg, 13 μmol , 0,1 equiv.) y Ruphos (6,0 mg, 13 μmol , 0,1 equiv.) en una atmósfera de N_2 . Los viales se taparon y se agitaron a 65 $^\circ\text{C}$ durante 2 días. Después de que las reacciones se consideraran completas según CL-EM, los disolventes se evaporaron a presión reducida para obtener residuos. El producto en bruto se lavó con H_2O (1 ml) y se extrajo con EtOAc (1 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 . El filtrado se concentró para dar los intermedios en bruto de la etapa 1, que se usaron directamente para la siguiente etapa.

Etapas 2 y 3: Desprotección (De-Boc & De-SEM). Se dispensó un ml de solución de TFA/DCM (1:7, v/v) en viales que contenían los intermedios de la etapa 1. Los viales se taparon y se agitaron a 30 $^\circ\text{C}$ durante 4 h. Los disolventes se evaporaron a presión reducida. Se dispensaron dos mililitros y dos décimas de solución $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ (1:3, v/v) en cada vial. Los viales se taparon y se agitaron a 30 $^\circ\text{C}$ durante 2 h. Después que las reacciones se consideraran completas según CL-EM, los disolventes se evaporaron a presión reducida para obtener los intermedios de la etapa 2.

Etapa 4: Acilación. Se dispensaron quinientos (500) μl de EtOAc en cada vial que contenía los intermedios de la Etapa 2 (130 μmol , 1,0 equiv.), seguido de 500 μl de solución saturada de NaHCO_3 , cloruro de acrilóilo (195 μmol , 1,5 equiv.) y DIEA (390 μmol , 3,0 equiv.). Los viales se taparon y se agitaron a 30 $^\circ\text{C}$ durante 2 h. Después de que las reacciones se consideraran completas según CL-EM, los disolventes se evaporaron a presión reducida para obtener residuos, que se purificaron por HPLC prep. para obtener los productos finales.

Ej.	PM	PM (obs)	Nombre
290	342,4	343	2-(4-acriloilpiperazin-1-il)-N-(propan-2-il)-5H-pirrollo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
291	374,42	375	2-[[[(3R,4R)-1-acriloil-3-fluoropiperidin-4-il]amino]-N-(propan-2-il)-5H-pirrollo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida

(Continuación)

Ej.	PM	PM (obs)	Nombre
292	368,44	369	2-[(1R,4R)-5-acriloil-2,5-diazabicyclo[2,2,2]oct-2-il]-N-(propan-2-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
293	370,46	371	2-(4-acriloil-3,3-dimetilpiperazin-1-il)-N-(propan-2-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
294	384,48	385	2-[(3R)-4-acriloil-3-(propan-2-il)piperazin-1-il]-N-(propan-2-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
295	356,43	357	2-[(3S)-4-acriloil-3-metilpiperazin-1-il]-N-(propan-2-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
296	368,44	369	2-(2-acriloil-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-il)-N-(propan-2-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
297	356,43	357	2-[(2S)-4-acriloil-2-metilpiperazin-1-il]-N-(propan-2-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
298	370,46	371	2-[(2S,5R)-4-acriloil-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-N-(propan-2-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
299	370,46	371	2-[(3S)-4-acriloil-3-etilpiperazin-1-il]-N-(propan-2-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
300	354,41	355	2-[(1S,4S)-5-acriloil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il]-N-(propan-2-il)-5H-pirrol [2,3-b]pirazin-7-carboxamida
301	368,44	369	2-[(1R,5S)-8-acriloil-3,8-diazabicyclo[3,2,1]oct-3-il]-N-(propan-2-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
302	386,46	387	2-[(3S,4R)-1-acriloil-3-metoxipiperidin-4-il]amino)-N-(propan-2-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
303	398,51	400	2-[(3S)-4-acriloil-3-(2-metilpropil)piperazin-1-il]-N-(propan-2-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
304	368,44	369	2-[(1S,4S)-5-acriloil-2,5-diazabicyclo[2,2,2]oct-2-il]-N-(propan-2-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
305	386,46	387	2-[(3R,4R)-1-acriloil-3-metoxipiperidin-4-il]amino)-N-(propan-2-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
306	370,46	371	2-[(3R,5S)-4-acriloil-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-N-(propan-2-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
307	356,43	357	2-[(2R)-4-acriloil-2-metilpiperazin-1-il]-N-(propan-2-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
308	368,44	369	2-(5-acriloil-2,5-diazabicyclo[2,2,2]oct-2-il)-N-(propan-2-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
309	382,47	383	2-[(2R)-4-acriloil-2-ciclopropilpiperazin-1-il]-N-(propan-2-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
310	354,41	355	2-(6-acriloil-2,6-diazaespiro[3,3]hept-2-il)-N-(propan-2-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
311	370,46	371	2-[(3R)-4-acriloil-3-etilpiperazin-1-il]-N-(propan-2-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
312	370,46	371	2-(4-acriloil-2,2-dimetilpiperazin-1-il)-N-(propan-2-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida

(Continuación)

Ej.	PM	PM (obs)	Nombre
313	368,44	369	2-(7-acriloil-4,7-diazaespiro[2,5]oct-4-il)-N-(propan-2-il)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
314	382,47	383	2-[(2S)-4-acriloil-2-ciclopropilpiperazin-1-il]-N-(propan-2-il)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
315	382,47	383	2-[(3-endo)-8-acriloil-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]amino)-N-(propan-2-il)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
316	370,46	371	2-[(2S,5S)-4-acriloil-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-N-(propan-2-il)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
317	386,46	387	2-[(3R,4S)-1-acriloil-3-metoxipiperidin-4-il]amino)-N-(propan-2-il)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
318	370,46	371	2-[(1-acriloil-4-metilpiperidin-4-il)amino]-N-(propan-2-il)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
319	382,47	383	2-[(3-exo)-8-acriloil-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]amino)-N-(propan-2-il)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
320	374,42	375	2-[(3S,4R)-1-acriloil-3-fluoropiperidin-4-il]amino)-N-(propan-2-il)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
321	370,46	371	2-[(2R)-4-acriloil-2-etilpiperazin-1-il]-N-(propan-2-il)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
322	368,44	369	2-(6-acriloil-1-metil-2,6-diazaespiro[3,3]hept-2-il)-N-(propan-2-il)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
323	384,48	385	2-[(2S)-4-acriloil-2-(propan-2-il)piperazin-1-il]-N-(propan-2-il)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
324	384,44	385	2-(7-acriloil-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3,3,1]non-9-il)-N-(propan-2-il)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
325	370,46	371	2-[(2S)-4-acriloil-2-etilpiperazin-1-il]-N-(propan-2-il)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
326	370,46	371	2-[(2R,5R)-4-acriloil-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-N-(propan-2-il)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
327	370,46	371	2-[(2R,5S)-4-acriloil-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-N-(propan-2-il)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
328	370,46	371	2-[(2R,6S)-4-acriloil-2,6-dimetilpiperazin-1-il]-N-(propan-2-il)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida

Preparación 329: 2-Bromo-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazina.

Preparada como se describe en el documento WO2010/063634.

Preparación 330: 2-Bromo-N-isopropil-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida.

Preparada como se describe en Journal of Medicinal Chemistry, 56(4), 1677-1692 (2013).

5 Preparación 331: 2-Bromo-N-(terc-butil)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida.

Preparada como se describe en Journal of Medicinal Chemistry, 56(4), 1677-1692 (2013).

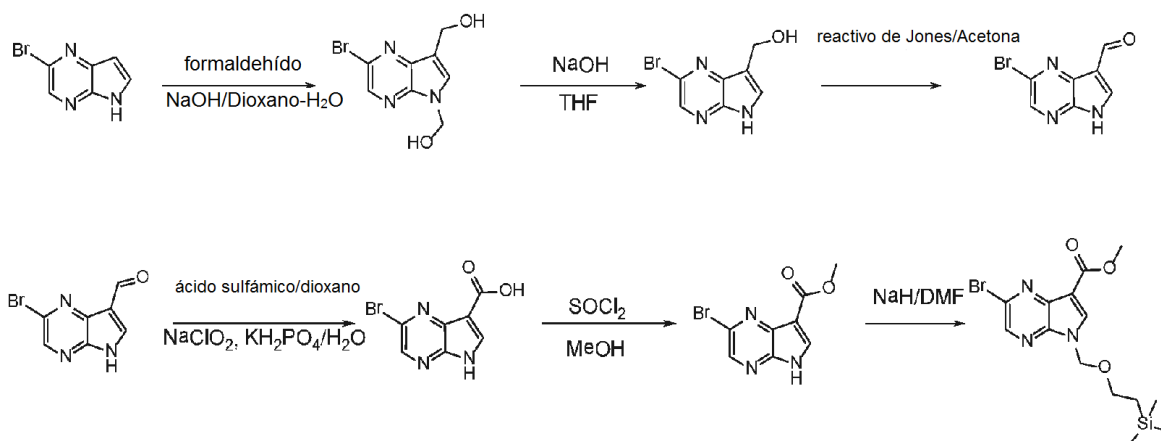
Preparación 332: Ácido 2-bromo-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-carboxílico.

Preparado como se describe en Journal of Medicinal Chemistry, 56(4), 1677-1692 (2013).

Preparación 333: 2-Bromo-7-yodo-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina.

5 Etapa 1. 2-Bromo-7-yodo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina. A una solución de 2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (8 g, 40,4 mmol) en DMF (160 ml) se añadió N-yodosuccinimida (11,8 g, 3,6 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La TLC (éter de petróleo: EtOAc, 2:1) indicó que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con EtOAc (300 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la filtración, el disolvente se retiró a presión reducida para dar 2-bromo-7-yodo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (26,1 g, 100 %) en forma de un sólido de color pardo (que contenía un poco de DMF).

10 Etapa 2. 2-Bromo-7-yodo-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina. A una suspensión de NaH (4,83 g, 120,83 mmol) en DMF (100 ml) se añadió gota a gota una solución del compuesto 2 (26,1 g, 80,56 mmol) en DMF (200 ml) a 0 °C y se agitó a esta temperatura durante 20 min. Después, se añadió gota a gota sem-Cl (16,14 g, 96,67 mmol) a 0 °C y se calentó a temperatura ambiente durante 1 hora. La TLC (éter de petróleo/EtOAc, 2:1) indicó que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se vertió lentamente en agua enfriada con hielo (300 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (200 ml x 4) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la filtración, el disolvente se retiró a presión reducida y se purificó con cromatografía en columna ultrarrápida (éter de petróleo/acetato de etilo, 4:1) para dar el producto (13 g, 36 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,33 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 5,62 (s, 2H), 3,55 - 3,48 (m, 2H), 0,94 - 0,88 (m, 2H), -0,05 (s, 9H). CLEM (M+H) 455,7.

Preparación 334: 2-Bromo-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxilato de metilo.

20 Etapa 1. (2-Bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-5,7-diil)dimetanol. A una solución agitada de 2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (116,5 g, 589 mmol) en dioxano (1,75 l) se añadió gota a gota NaOH acuoso (590 ml, 1175 mmol, 2 M) a temperatura ambiente, después se añadió formaldehído (481 ml, 5884 mmol, solución acuosa al 37 %) a la mezcla a temperatura ambiente. Después de esto, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La TLC (éter de petróleo/EtOAc, 2:1) mostró que el material de partida se había consumido por completo. Los tres lotes se combinaron juntos para tratamiento. La mezcla de reacción se evaporó para retirar la mayoría del disolvente. El residuo se neutralizó con HCl 2 M y se extrajo con EtOAc (1 l x 3), las fases orgánicas combinadas se lavaron agua (1 ml) y salmuera (1 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad, lo que se trituró con MTBE para dar (2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-5,7- diil)dimetanol (450 g, 95,5 %) en forma de un sólido de color amarillo.

30 Etapa 2. (2-Bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)metanol. A una suspensión de (2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-5,7-diil)dimetanol (150 g, 586 mmol) en THF (1,5 l) se añadió gota a gota una solución de NaOH (70,3 g, 1758 mmol) en H₂O (880 ml) a temperatura ambiente. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La RMN H mostró que quedaba aproximadamente un 18 % de material de partida. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La RMN H mostró que el material de partida se había consumido por completo. Los tres lotes se combinaron juntos para tratamiento. La mezcla de reacción se evaporó para retirar la mayoría del THF. El residuo acuoso se acidificó a pH = 3-4 con HCl 2 M y se extrajo con EtOAc (3 ml x 3), las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 l) y salmuera (3 l), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar (2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)metanol (381 g, 96 %) en forma de un sólido de color amarillo, que se usó para la siguiente etapa sin purificación.

40 Etapa 3. 2-Bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carbaldehído. A una suspensión de (2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)metanol (127 g, 562 mmol) en acetona (2,5 l) se añadió gota a gota reactivo de Jones (253 ml, 674 mol, 2,67 M) por debajo de 10 °C. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 50 min, tiempo durante el cual la suspensión se volvió transparente y después precipitó un sólido de color pardo. Los tres lotes se combinaron juntos para tratamiento. La mezcla de reacción se inactivó con i-PrOH (60 ml) y se filtró, la torta de filtro se lavó con acetona (1 l x 2), el filtrado combinado se evaporó para dar 2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carbaldehído (320 g, 84,4 %) en forma de un sólido de color amarillo. (Se preparó una materia prima de reactivo de

45

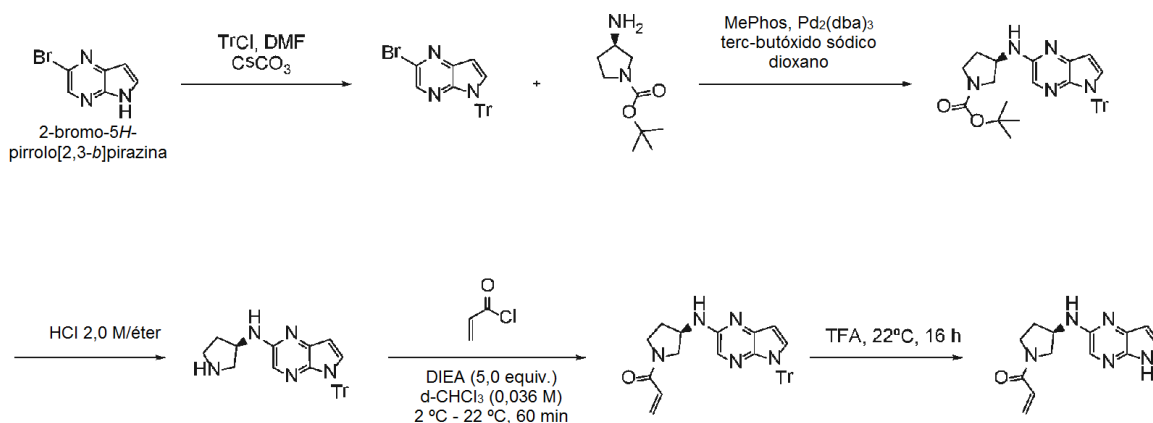
Jones (2,67 M) añadiendo cuidadosamente H₂SO₄ concentrado (184 ml) a CrO₃ (213,6 g) diluyendo después a 800 ml con H₂O.)

5 Etapa 4. Ácido 2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxílico. A una solución agitada de 2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carbaldehído (75 g, 333 mmol) y ácido sulfámico (163 g, 1667 mmol) en dioxano-H₂O (1,5 l, 4:1, v/v) se añadió gota a gota una solución de NaClO₂ (36,4 g, 400 mmol) y KH₂PO₄ (227 g, 1667 mmol) en H₂O (0,5 l) durante un periodo de 40 min por debajo de 0 °C. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La TLC (éter de petróleo/EtOAc, 1:1) mostró que el material de partida se había consumido por completo. Los dos lotes se combinaron juntos para tratamiento. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (2 l) y agua (1 l), se extrajo adicionalmente con EtOAc (1,5 l). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 l) y salmuera (1 l), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar ácido 2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxílico (120 g, 75 %) en forma de un sólido de color amarillo.

15 Etapa 5. 2-Bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxilato de metilo. A una suspensión de 0 °C de ácido 2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxílico (145 g, 602 mmol) en MeOH (1,5 l) se añadió gota a gota SOCl₂ (93 g, 781 mmol) durante un periodo de 40 min. Después de la adición, la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 4 horas, momento en el que la solución suspendida se volvió transparente y después precipitó un sólido de color amarillo. La TLC (éter de petróleo/EtOAc, 1:1) mostró que el material de partida se había consumido por completo. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, los que se trituró con MTBE para dar 2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxilato de metilo (109 g, 71 %) en forma de un sólido de color amarillo.

20 Etapa 6. 2-Bromo-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxilato de metilo. A una suspensión a 0 °C de NaH (11,9 g, 297 mmol, 60 % en aceite) en DMF (500 ml) se añadió en porciones 2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxilato de metilo (55 g, 228 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min. Después se añadió gota a gota SEMCI (49,3 g, 251 mmol) a la mezcla por debajo de 0 °C. Después de eso, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La TLC (éter de petróleo/EtOAc, 1:1) mostró que el material de partida se había consumido por completo. Los dos lotes se combinaron juntos para tratamiento. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (1,5 l), después se extrajo con EtOAc (1,5 l x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 l) y salmuera (1,5 l x 3), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad. El residuo se trituró con MTBE para dar 2-bromo-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxilato de metilo (105 g, 59,7 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,90 - 8,85 (m, 1H), 8,61 (s, 1H), 5,70 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,57 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 0,83 (t, J = 7,8 Hz, 2H), -0,05 -0,14 (m, 9H).

Ejemplo 335: (R)-1-(3-((5H-Pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)amino)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona.



35 Etapa 1. 2-Bromo-5-tritil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina. A 40 °C, una solución de 2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (725 mg, 3,66 mmol) y carbonato de cesio (3250 mg, 9,95 mmol) en DMF (20,0 ml) se trató con cloruro de tritilo (925 mg, 3,32 mmol). Después de 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre agua (150 ml). La mezcla se filtró y la torta de filtro se trituró con agua (250 ml) durante 1 hora. El sólido se aisló y se recrystalizó en etanol caliente para proporcionar 2-bromo-5-tritil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (750 mg, 52 %) en forma de un sólido cristalino e incoloro. CL/EM (M+H) 440,16.

40 Etapa 2. (R)-3-((5-tritil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)amino)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. En una atmósfera de nitrógeno, una solución de (R)-3-aminopirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (850 mg, 4,5 mmol), 2-bromo-5-tritil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (1000 mg, 2,3 mmol), dioxano desgasificado (9,0 ml), *tert*-butóxido sódico (500 mg, 5,2 mmol), Pd₂(dba)₃ (35 mg, 0,23 mmol) y MePhos (85 mg, 0,23 mmol) se calentó a 125 °C. Después de 90 minutos, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho fino de Celite™ y el disolvente se retiró al vacío. El aceite en bruto resultante se disolvió en 100 ml de 1:1 de EtOAc:agua y la fase orgánica se extrajo. La fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (2 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se

concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna para proporcionar (R)-3-((5-tritil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)amino)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (520 mg, 42 %) en forma de un sólido incoloro. CL/EM (M+H) 546,39.

5 Etapa 3. (R)-N-(Pirrolidin-3-il)-5-tritil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-amina. Una solución de (R)-3-((5-tritil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)amino)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (250 mg, 0,46 mmol) se trató con HCl (2,0 M/éter (10 ml) y se sometió a ultrasonidos durante 15 minutos. Después, la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar (R)-N-(pirrolidin-3-il)-5-tritil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-amina (221 mg, 100 %) en forma de la sal de HCl. CL/EM (M - H) 446,33.

10 Etapa 4. (R)-1-(3-((5-Tritil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)amino)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona. Una solución de (R)-N-(pirrolidin-3-il)-5-tritil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-amina (220 mg, 0,47 mmol) en cloroformo anhidro (10,0 ml) se trató con base de Hunig (0,4 ml, 3,0 mmol), se enfrió a 2 °C y se trató, gota a gota, con una solución de cloruro acrílico (0,38 ml, 0,47 mmol) en cloroformo anhidro (2,0 ml). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 1 hora antes de enfriarse a 2 °C y después e inactivó con bicarbonato sódico al 10 % (15 ml). La fase orgánica se extrajo y la fase acuosa se extrajo de nuevo con cloroformo (2 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna para proporcionar (R)-1-(3-((5-tritil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)amino)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (221 mg, 97 %) en forma de un sólido incoloro. CL/EM (M+H) 500,35. Etapa 5. (R)-1-(3-((5H-Pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)amino)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona. Una solución de (R)-1-(3-((5-tritil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)amino)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (221 mg, 0,5 mmol) en TFA (4,9 ml) se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 22 horas. Se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar (R)-1-(3-((5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)amino)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (107 mg, 84 %) en forma de un sólido incoloro. CL/EM (M+H) 258,3. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,41 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,77-6,71 (m, 1H), 6,59-5,54 (m, 1H), 6,26 (s, 1H), 6,15-6,09 (m, 1H), 5,65-5,59 (m, 1H), 4,45-4,01 (m, 1H), 3,99-3,88 (m, 1H), 3,70-3,44 (m, 3H), 2,22 - 1,86 (m, 1H), 1,19-1,14 (m, 1H).

25 **Ejemplo 336: (S)-1-(3-((5H-Pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)amino)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona.**

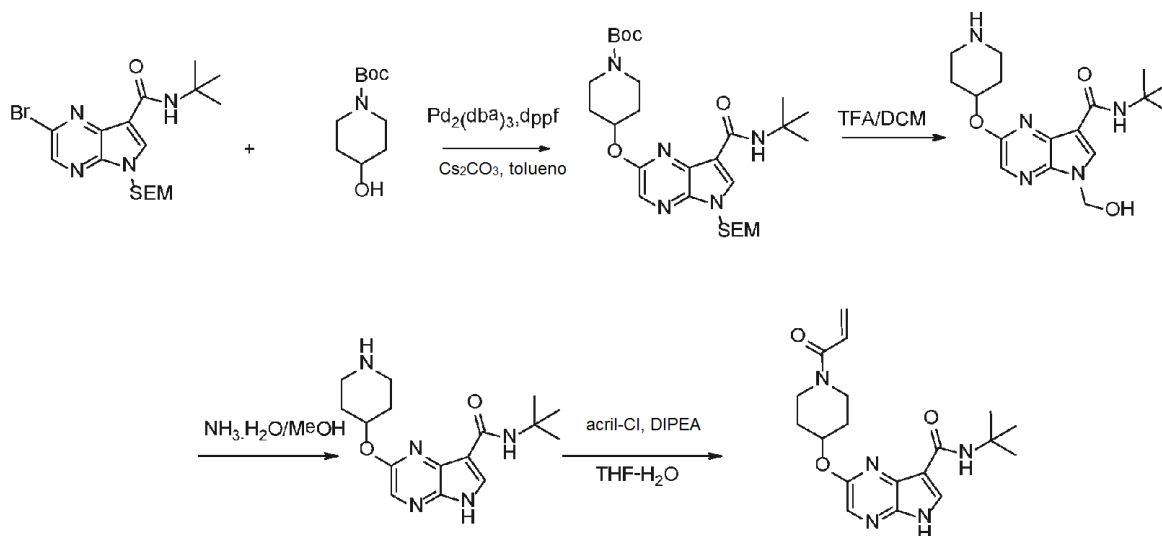
Se preparó como en el Ejemplo 173, excepto porque se usó (S)-3-aminopirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en la etapa 2.

30 CL/EM (M+H) 258,3. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,41 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,77-6,71 (m, 1H), 6,59-5,54 (m, 1H), 6,26 (s, 1H), 6,15-6,09 (m, 1H), 5,65-5,59 (m, 1H), 4,45-4,01 (m, 1H), 3,99-3,88 (m, 1H), 3,70-3,44 (m, 3H), 2,22-1,86 (m, 1H), 1,19-1,14 (m, 1H).

Ejemplo 337: 1-(3-((5H-Pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)amino)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona.

Se preparó como en el Ejemplo 173, excepto porque se usó 3-aminoazetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo en la etapa 2. CL/EM (M+H) 244,3. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,47 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,17 (s a, 1H), 6,36-6,29 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 6,11-6,06 (m, 1H), 5,65-5,62 (m, 1H), 4,56 -4,54 (m, 2H), 4,68-3,75 (m, 3H).

35 **Ejemplo 338: 2-((1-Aciloilpiperidin-4-il)oxi)-N-(*tert*-butil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida.**



40 Etapa 1. 4-((7-(*tert*-Butilcarbamoil)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. A una solución de 2-bromo-N-(*tert*-butil)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida (200 mg, 0,468 mmol) en 10 ml de tolueno se añadió 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (188 mg, 0,935 mmol) y Cs₂CO₃ (305 mg, 0,935 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se desgasificó

y se purgó con N₂ varias veces. Se añadió rápidamente Pd₂(dba)₃ (43 mg, 0,0468 mmol) y dppf (34 mg, 0,06 mmol) y los matraces se desgasificaron y se purgaron con N₂ varias veces como antes. Después de la adición, la mezcla se calentó a 100 °C durante una noche. La TLC (éter de petróleo: EtOAc, 4:1) mostró que la 2-bromo-N-(*tert*-butil)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida se había consumido por completo. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla se diluyó con H₂O (30 ml). La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentraron y se purificaron por cromatografía (sílice, éter de petróleo: EtOAc de 10:1 a 1:2) para dar 4-((7-(*tert*-butilcarbamoil)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (160 mg, 62,7 %) en forma de un aceite. Etapa 2. N-(*tert*-Butil)-5-(hidroximetil)-2-(piperidin-4-iloxi)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida. Se disolvió 4-((7-(*tert*-butilcarbamoil)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (160 mg, 0,29 mmol) en una solución mixta de TFA/DCM (1 ml/7 ml, 1:7, v/v) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La CL-EM mostró que la mayoría del 4-((7-(*tert*-butilcarbamoil)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo se había consumido. La mezcla resultante se concentró al vacío y se siguió con DCM varias veces para dar la sal de TFA en bruto de N-(*tert*-butil)-5-(hidroximetil)-2-(piperidin-4-iloxi)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida (200 mg, ~0,29 mmol) en forma de un aceite, que se usó para la siguiente etapa sin tratamiento adicional. CL/EM (M+H) 348,2.

Etapa 3. N-(*tert*-Butil)-2-(piperidin-4-iloxi)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida. La sal de TFA de N-(*tert*-butil)-5-(hidroximetil)-2-(piperidin-4-iloxi)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida (200 mg, ~0,29 mmol) se disolvió en una solución mixta de NH₃·H₂O/MeOH (1,8 ml/5,4 ml, 1:3, v/v) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La TLC (DCM/MeOH, 10:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla resultante se evaporó al vacío, y se siguió con DCM varias veces para dar una N-(*tert*-butil)-2-(piperidin-4-iloxi)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida en bruto (160 mg, ~0,29 mmol) en forma de un aceite, que se usó para la siguiente etapa sin tratamiento adicional. CL/EM (M+H) 318,2.

Etapa 4. 2-((1-Aciloilpiperidin-4-il)oxi)-N-(*tert*-butil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida. A una solución de N-(*tert*-butil)-2-(piperidin-4-iloxi)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida (80 mg, ~0,145 mmol) en una solución mixta de THF/H₂O (2 ml/2 ml, 1:1, v/v) a temperatura ambiente se añadió gota a gota DIPEA (56 mg, 0,435 mmol). Después, la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota cloruro de aciloilo (26 mg, 0,29 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. La TLC (DCM/MeOH, 10:1) mostró que la reacción estaba completa. A la mezcla se le añadieron 10 ml de H₂O y la mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 2). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante HPLC prep. para dar 2-((1-aciloilpiperidin-4-il)oxi)-N-(*tert*-butil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida (total 30 mg, 30 % de 3 etapas) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (M+H) 372,2. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,114 (s, 1H), 7,981 (s, 1H), 7,790 (s, 1H), 6,870-6,802 (m, 1H), 6,126-6,078 (m, 1H), 5,688-5,656 (m, 1H), 5,236-5,217 (m, 1H), 3,946 (s, 2H), 3,461 (m, 3H), 2,080 (m, 2H), 1,838-1,722 (m, 2H), 1,428 (s, 9H).

Ejemplo 339: 2-((1-Aciloilpiperidin-4-il)oxi)-N-isopropil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida.

Se preparó como en el Ejemplo 176: ((1-aciloilpiperidin-4-il)oxi)-N-(*tert*-butil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida, excepto porque se usó 2-bromo-N-isopropil-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida en la primera etapa. CL/EM (M+H) 358,2. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,15 - 1,38 (m, 6 H), 1,74 (s a, 2 H), 2,13 (s a, 2 H), 3,41 - 3,60 (m, 2 H), 3,84 - 4,28 (m, 3 H), 5,25 (dt, J = 8,09, 4,11 Hz, 1 H), 5,59 - 5,80 (m, 1 H), 6,13 (dd, J = 16,69, 2,38 Hz, 1 H), 6,87 (dd, J = 16,69, 10,42 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 7,53 Hz, 1 H), 7,95 - 8,07 (m, 1 H), 8,13 - 8,32 (m, 1 H), 11,76 - 12,61 (m, 1 H).

Ejemplo 341: 2-(((2S,4S)-1-Aciloil-2-metilpiperidin-4-il)amino)-N-(*tert*-butil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida.

Ejemplo 342: 2-(((2R,4R)-1-Aciloil-2-metilpiperidin-4-il)amino)-N-(*tert*-butil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida.

Etapa 1. (2S,4S)-4-((7-(*tert*-Butilcarbamoil)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)amino)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. A una solución de 2-bromo-N-(*tert*-butil)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida (250 mg, 0,58 mmol) en 15 ml de tolueno se añadió (2S,4S)-4-amino-2-metilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (250 mg, 1,17 mmol) y Cs₂CO₃ (381 mg, 1,17 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se desgasificó y se purgó con N₂ varias veces. Se añadió Pd₂(dba)₃ (55 mg, 0,058 mmol) y dppf (40 mg, 0,075 mmol) y el matraz se desgasificó y se purgó con N₂ varias veces como antes. La mezcla se calentó a 100 °C durante una noche. La TLC (éter de petróleo/EtOAc, 2:1) mostró que el material de partida se había consumido por completo. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla se diluyó con H₂O (30 ml). La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentraron y se purificaron por cromatografía (sílice, éter de petróleo/EtOAc de 10:1 a 1:2) para dar (2S,4S)-4-((7-(*tert*-butilcarbamoil)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)amino)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (308 mg, 95 %) en forma de un aceite.

Etapa 2. N-(*terc*-Butil)-2-(((2S,4S)-2-Metilpiperidin-4-il)amino)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida. Se disolvió (2S,4S)-4-((7-(*terc*-butilcarbamoil)-5-((2-trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)amino)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (345 mg, 0,616 mmol) en una solución mixta de TFA/DCM (1 ml/7 ml, 1:7, v/v) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La CL-EM indicó que el material de partida se había consumido. La mezcla resultante se evaporó al vacío y se siguió con DCM varias veces para dar la sal TFA en bruto de N-(*terc*-butil)-5-(hidroximetil)-2-(((2S,4S)-2-metilpiperidin-4-il)amino)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida (500 mg, ~0,616 mmol) en forma de un aceite, que se usó para la siguiente etapa sin tratamiento adicional. CL/EM (M+H) 361,2.

La sal de TFA de N-(*terc*-butil)-5-(hidroximetil)-2-(((2S,4S)-2-metilpiperidin-4-il)amino)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida (500 mg, ~0,616 mmol) se disolvió en una solución mixta de NH₃·H₂O/MeOH (3 ml/9 ml, 1:3, v/v) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La CL-EM mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla resultante se evaporó al vacío y se siguió con DCM varias veces para dar una N-(*terc*-butil)-2-(((2S,4S)-2-metilpiperidin-4-il)amino)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida en bruto (500 mg, ~0,616 mmol) en forma de un aceite, que se usó para la siguiente etapa sin tratamiento adicional. CL/EM (M+H) 331,2.

Etapa 3. rac-2-(((2S,4S)-1-Aciloil-2-metilpiperidin-4-il)amino)-N-(*terc*-butil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida. A una solución de N-(*terc*-butil)-2-(((2S,4S)-2-metilpiperidin-4-il)amino)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida (500 mg, ~0,616 mmol) en una solución mixta de THF/H₂O (8 ml, 1:1, v/v) a temperatura ambiente se añadió gota a gota DIPEA (232 mg, 1,8 mmol). Después, la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota cloruro de aciloilo (108,6 mg, 1,2 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La TLC (DCM/MeOH, 10:1) mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se diluyó con 10 ml de H₂O y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante HPLC prep. para dar rac-2-(((2S,4S)-1-aciloil-2-metilpiperidin-4-il)amino)-N-(*terc*-butil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida (total 32 mg, 14% de 3 etapas) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (M+H) 385,2. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,776 (s, 1H), 8,107 (s, 1H), 7,999-7,991 (d, 1H), 7,673 (s, 1H), 6,622-6,554 (m, 1H), 6,352-6,306 (m, 1H), 5,729-5,698 (m, 1H), 4,596-4,582 (d, 2H), 4,240-4,191 (m, 2H), 3,333-3,273 (m, 1H), 2,176-2,090 (m, 2H), 1,970-1,925 (m, 2H), 1,503 (s, 9H), 1,407-1,390 (d, 3H).

Etapa 4. 2-(((2S,4S)-1-Aciloil-2-metilpiperidin-4-il)amino)-N-(*terc*-butil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida y 2-(((2R,4R)-1-aciloil-2-metilpiperidin-4-il)amino)-N-(*terc*-butil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida. Se purificó rac-2-(((2S,4S)-1-aciloil-2-metilpiperidin-4-il)amino)-N-(*terc*-butil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida por SFC quiral (21 x 250, ChiralPak IA, CO₂/EtOH) para dar dos picos, la estereoquímica absoluta se asignó arbitrariamente. Pico 1: 2-(((2S,4S)-1-Aciloil-2-metilpiperidin-4-il)amino)-N-(*terc*-butil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida. CL/EM (M+H) 385,2.

Pico 2: 2-(((2R,4R)-1-Aciloil-2-metilpiperidin-4-il)amino)-N-(*terc*-butil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida. CL/EM (M+H) 385,2.

Ejemplo 343: 2-(((1-Aciloilpiperidin-4-il)amino)-N-(prop-2-in-1-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida. Etapa 1.

4-((7-(Prop-2-in-1-ilcarbamoil)-5-((2-trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución agitada del compuesto ácido 2-(((1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)amino)-5-((2-trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxílico (3 g, 6,1 mmol) en 50 ml de DMF se añadió HATU (2,78 g, 7,32 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Después, el compuesto prop-2-in-1-amina (0,67 g, 12,2 mmol) y Et₃N (1,23 g, 12,2 mmol) se añadió por separado. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La CL-EM indicó que el ácido se había consumido por completo. A la mezcla se le añadió H₂O (70 ml) y la mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 4). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice, EtOAc/Hep) para dar 4-(((1-(prop-2-in-1-ilcarbamoil)-5-((2-trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,7 g, 83 %) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ -0,07 - -0,05 (m, 7 H), 0,85 - 0,95 (m, 2 H), 1,48 (s, 9 H), 1,66 (s a, 6 H), 2,16 (d, J = 9,54 Hz, 2 H), 2,29 (t, J = 2,51 Hz, 1 H), 2,94 - 3,06 (m, 2 H), 3,47 - 3,56 (m, 3 H), 4,01 (s a, 1 H), 4,12 (d, J = 7,28 Hz, 2 H), 4,32 (d, J = 2,01 Hz, 2 H), 4,50 - 4,62 (m, 1 H), 5,55 (s, 2 H), 7,66 (s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 8,39 (t, J = 4,89 Hz, 1 H).

Etapa 2. 5-(Hidroximetil)-2-(piperidin-4-ilamino)-N-(prop-2-in-1-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida. A una solución de 4-(((1-(prop-2-in-1-ilcarbamoil)-5-((2-trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,2 g, 4,16 mmol) en DCM anhidro (10 ml) se enfrió a -5 °C en un baño de hielo-metanol. Después, se añadió gota a gota TFA (20 ml). Después de la adición, el baño enfriado se retiró y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La CL-EM indicó que la reacción se había completado. La solución de reacción se concentró para retirar la mayoría del DCM y el TFA. Después, se añadió MeOH (10 ml) y la solución resultante se concentró de nuevo y se secó a alto vacío para dar la sal de TFA de 5-(hidroximetil)-2-(piperidin-4-ilamino)-N-(prop-2-in-1-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida (3,57 g, >100 %) en forma de un sólido/aceite de color amarillo. CL/EM (M+H) = 329,0.

Etapa 3. 2-(Piperidin-4-ilamino)-N-(prop-2-in-1-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida. A una solución agitada de sal de TFA de 5-(hidroximetil)-2-(piperidin-4-ilamino)-N-(prop-2-in-1-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida (3,57 g, en bruto) en MeOH anhidro (20 ml) se añadió en porciones K_2CO_3 (5,7 g, 41,6 mmol) a temperatura ambiente. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La CL-EM indicó que la reacción se había completado. La suspensión de reacción se filtró y el filtrado se concentró para dar 2-(piperidin-4-ilamino)-N-(prop-2-in-1-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida en bruto (4,47 g, >100 %). CL/EM (M+H) = 299,2

Etapa 4. 2-((1-acriloilpiperidin-4-il)amino)-N-(prop-2-in-1-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida.

A una solución de 2-(piperidin-4-ilamino)-N-(prop-2-in-1-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida (4,49 g, en bruto, 4,16 mmol) en THF/H₂O (20 ml/20 ml, V/V=1:1) se añadió gota a gota DIPEA (2,7 ml, 20,8 mmol). La mezcla resultante se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota cloruro de acrilóilo (376 mg, 4,16 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La CL-EM indicó que quedaba ~20 % de material de partida. Se añadió más cantidad de cloruro de acrilóilo (376 mg) a 0-5 °C y después se agitó a esa temperatura durante 0,5 h. La CL-EM indicó que la mayoría del material de partida se había consumido. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante HPLC prep. para dar 2-((1-acriloilpiperidin-4-il)amino)-N-(prop-2-in-1-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida (9 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. CL/EM (M+H) = 353,0. RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ 1,48 - 1,62 (m, 2 H), 2,24 (t, J = 14,18 Hz, 2 H), 2,87 (t, J = 2,51 Hz, 1 H), 3,07 - 3,22 (m, 1 H), 3,45 (s a, 1 H), 4,08 - 4,23 (m, 2 H), 4,30 (d, J = 2,26 Hz, 2 H), 4,50 (d, J = 13,55 Hz, 1 H), 5,77 (dd, J = 10,54, 2,01 Hz, 1 H) 6,23 (dd, J = 16,81, 2,01 Hz, 1 H), 6,84 (dd, J = 16,81, 10,79 Hz, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,94 (s, 1 H).

Preparación 344: Ácido 2-((1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)amino)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxílico.

Etapa 1. 2-Bromo-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxilato de metilo. Una mezcla de ácido 2-bromo-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxílico (50 g, 134,8 mmol), K_2CO_3 (28 g, 202,2 mmol) y yodometano (34,5 g, 242,9 mmol) en DMF (1200 ml) se calentó a 35 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (500 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (800 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2000 ml x 1) y salmuera (1000 ml x 1), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para dar 2-bromo-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxilato de metilo (49 g, 94,4 %) en forma de un sólido de color amarillo. CL/EM (M+H) = 387,9.

Etapa 2. 2-((1-(*terc*-Butoxicarbonil)piperidin-4-il)amino)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxilato de metilo. A una solución de 2-bromo-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxilato de metilo (39 g, 101,3 mmol) en 780 ml de tolueno se añadió 4-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (30,4 g, 151,9 mmol) y Cs_2CO_3 (66 g, 202,6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se desgasificó y se purgó con N_2 varias veces, seguido de la adición de $Pd_2(dba)_3$ (9,3 g, 10,13 mmol) y dppf (7,3 g, 13,17 mmol). Posteriormente, la mezcla se desgasificó y se purgó varias veces con N_2 como antes. La mezcla resultante se calentó a 80 °C y se agitó a esta temperatura durante una noche en una atmósfera de N_2 . La TLC (éter de petróleo: EtOAc = 4:1) indicó que el 2-bromo-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxilato de metilo se había consumido por completo. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se añadió H₂O (400 ml). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (300 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (sílice, éter de petróleo: EtOAc de 10:0 a 10:3) para dar 2-((1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)amino)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxilato de metilo (50 g, 78 %) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -0,09 (s, 9 H), 0,81 (t, J = 7,91 Hz, 2 H), 1,42 (s, 9H), 1,94-2,01 (m, 3 H), 2,96 (s a, 2 H), 3,52 (t, J = 8,03 Hz, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 3,84 - 3,96 (m, 3 H), 5,54 (s, 2 H), 6,86 (d, J = 7,28 Hz, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H).

Etapa 3. Ácido 2-((1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)amino)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxílico. A una solución de 2-((1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)amino)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxilato de metilo (50 g, 99 mmol) en THF (1000 ml) se añadió NaOH acuoso 1 M (396 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La TLC (EP/AE = 2:1) mostró que quedaba la mayoría del 2-((1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)amino)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxilato de metilo. La mezcla de reacción se calentó a 45 °C durante 3 h. La TLC (EP/AE = 2:1) todavía mostró que quedaba éster. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante una noche. La CL-EM indicó que quedaba aproximadamente un 15 % de éster. Una solución de NaOH (7,9 g, 198 mmol) en H₂O (200 ml) se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se calentó a reflujo. La CL-EM indicó que quedaba aproximadamente un 8% de éster. Después de enfriar a ta, se retiró una mayoría del THF y durante este tiempo se formó un sólido de color verde. La mezcla se filtró y se obtuvieron 45 g de un sólido de color verde claro. Este sólido se acidificó a pH = 4-5 con HCl (2 M en H₂O) y se extrajo con acetato de etilo (400 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para dar ácido 2-((1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)amino)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxílico (total 29,1 g, 44 % de 3 etapas) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm -0,04 (s, 8 H), 0,89 - 0,95 (m, 2 H), 1,48 (s, 9 H), 2,11 (d, J = 11,29 Hz, 2 H), 2,94 -

3,05 (m, 3 H), 3,53 - 3,60 (m, 2 H), 3,97 (s a, 1 H), 4,08 (s a, 2 H), 4,71 (s a, 1 H), 5,58 (s, 2 H), 7,72 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H).

Evaluación biológica

Ensayo enzimático Caliper de JAK con ATP 4 μM o 1 mM

5 El artículo de ensayo se solubilizó en dimetilsulfóxido (DMSO) hasta una concentración madre de 30 mM. Se creó una dilución en serie semilogarítmica de 11 puntos en DMSO con una concentración máxima de 600 μM . La placa de los compuestos de ensayo también contenía pocillos de control positivo que contenían un inhibidor conocido para definir la inhibición al 100% y pocillos de control negativo que contenían DMSO para definir la falta de inhibición. Las placas de compuesto se diluyeron de 1 a 60, dando como resultado una concentración máxima del compuesto de ensayo de 10 μM y una concentración de DMSO del 2 %.

10 El artículo de ensayo y los controles de ensayo se añadieron a una placa de 384 pocillos. Las mezclas de reacción contenían HEPES 20 mM, pH 7,4, cloruro de magnesio 10 mM, seroalbúmina bovina (BSA) al 0,01 %, Tween 20 al 0,0005 %, ATP 4 μM o 1 mM y sustrato de péptido 1 μM . Los ensayos de JAK3 contenían 1 μM del péptido JAKtide (FITC-KGEEEEEEYFELVKK). Los ensayos comenzaron con la adición de enzima JAK3 1 nM y se incubaron a temperatura ambiente 75 minutos para JAK3. Las concentraciones enzimáticas y los tiempos de incubación se optimizaron para cada preparación de nueva enzima y se modificaron ligeramente con el paso del tiempo para asegurar una fosforilación del 20%-30%. Los ensayos se detuvieron con una concentración final de EDTA 10 mM, reactivo de recubrimiento al 0,1 % y HEPES 100 mM, pH=7,4. Las placas de ensayo se colocaron en un instrumento Caliper Life Science Lab Chip 3000 (LC3000) y se muestreó cada pocillo usando condiciones de separación adecuadas para medir el péptido no fosforilado y fosforilado.

Estabilidad de los inhibidores covalentes de JAK3 en sangre completa de rata y de ser humano

25 Se extrajo sangre de rata de 3 ratas Sprague-Dawley macho (200-250g, Charles River Laboratories) y se agruparon para cada estudio. Se extrajo sangre humana de un hombre y una mujer sanos en el Occupational Health & Wellness Center en Pfizer, Groton, CT y se agruparon para cada estudio. Tanto la sangre de rata como la humana se recogieron de manera reciente en tubos K₂-EDTA y se mantuvieron en hielo. Se transfirió una alícuota de la sangre a microtubos y se precalentó durante 10 minutos a 37 °C usando un bloque calefactor. El compuesto de ensayo se añadió entonces (concentración final de 1 μM) y la incubación prosiguió durante 180 minutos a 37 °C en duplicado. Se retiró una alícuota de la mezcla de incubación y se determinaron puntos temporales durante el transcurso de la incubación, se mezcló con una alícuota de acetonitrilo que contiene un patrón interno, se agitó vorticialmente y se centrifugó. Los sobrenadantes resultantes se retiraron y se sometieron a análisis LC-MS/MS para determinar las concentraciones del compuesto precursor. Las proporciones del área del pico del compuesto precursor frente al patrón interno se usaron para determinar el porcentaje de compuesto precursor restante frente al tiempo de incubación.

Ensayo de fosforilación de STAT5 inducido por IL-15 de HWB

35 Tras la dilución seriada de los compuestos de ensayo a 1:2 en DMSO a la concentración deseada (500X de la final), los compuestos se diluyeron adicionalmente en PBS (añadiendo 4 μl de compuesto/DMSO en 96 μl de PBS, [DMSO] = 4 %, 20X final). A las placas de polipropileno de 96 pocillos se les añadieron 90 μl de HWB (sangre humana completa tratada con heparina)/pocillo, seguido por 5 μl /pocillo de DMSO al 4 % en D-PBS o diversas concentraciones de inhibidor 20X en DMSO al 4 % en D-PBS (sin Ca⁺² o Mg⁺²) para dar 1X en 0,2 % de DMSO. 40 Tras mezclar e incubar durante 45 minutos a 37 °C, se añadieron 5 μl de D-PBS (control sin estimular) o 20X reservas de 5 μl de IL-15 humana (la concentración final es 50 ng/ml), y se mezclaron tres veces. Después de incubar 15 minutos a 37°C, se añadió tampón de lisis/fijación 1X (tampón de lisis/fijación BD Phosflow 5x) a todos los pocillos a 1000 μl /pocillo, después se incubó durante 20 minutos a 37 °C y se centrifugaron 5 minutos a 1200 rpm. Tras el lavado en 1000 μl de tampón FACS 1X y la centrifugación durante 5 minutos a 1200 rpm, se añadieron 400 45 μl de tampón Perm III helado a cada pocillo. Tras mezclar suavemente (1-2X) e incubar en hielo durante 30 minutos, centrifugar durante 5 minutos a 1200 rpm sin interrupción, y lavar 1X en 1000 ml de tampón FACS (D-PBS que contiene BSA al 0,1 % y azida sódica al 0,1 %) se añadieron 250 μl /pocillo del anticuerpo deseado anti-fosfo STAT5 conjugado con AlexaFluor647 a una dilución de 1:125 en tampón FACS. Tras la incubación a 4 °C durante la noche, todas las muestras se transfirieron a placas de 96 pocillos de polipropileno con fondo en U, y se comprobaron con 50 citometría de flujo seleccionada sobre los linfocitos totales. Los valores de CI₅₀ obtenidos se enumeran en la Tabla.

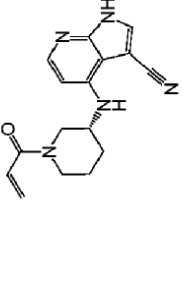
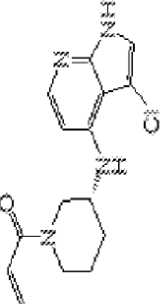
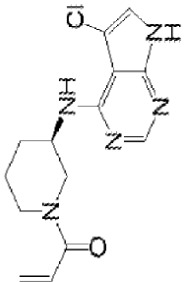
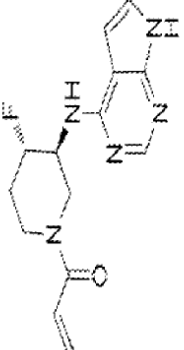
P-STAT5 inducido por IL-15 de PBMC

Los compuestos de ensayo se diluyeron de manera seriada en DMSO, con dilución adicional de los compuestos en medio RPMI 1640 (Invitrogen n.º 72400) complementado con HEPES 10 mM, pH 7,4, piruvato sódico 1 mM, y Penicilina/Estreptomina (añadiendo 5 μl de compuesto/DMSO en 120 μl de solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco (D-PBS, 1X), [DMSO] = 4 % y mezclando la solución mediante pipeteo repetido, 6X). La IL-15 se diluyó a la concentración a 820 ng/ml en medio RPMI 1640.

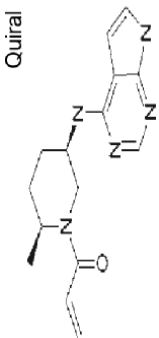
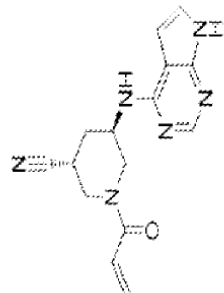
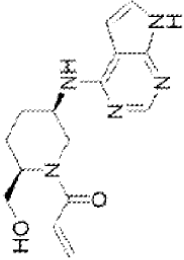
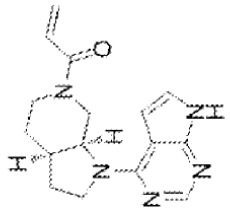
Las PBMC humanas congeladas /200-250 millones de células/tubo) se descongelaron a 37 °C. Las células se

transfirieron a 10 ml de medio caliente en un tubo cónico de 50 ml, y se centrifugaron a 1.200 RPM a temperatura ambiente durante 5 minutos. El sobrenadante se aspiró. Las células se suspendieron en 3 ml de plasma humano caliente y se incubaron a 37 °C en una incubadora de cultivo tisular durante 1,5 a 2 horas. Tras añadir 47 ml de D-PBS (37 °C) a una suspensión de PBMC/FBS, centrifugar a 1.200 RPM a temperatura ambiente durante 5 minutos y aspirar el sobrenadante, las células se resuspendieron en 20 ml de medio RPMI caliente. Se pipetearon noventa µl de suspensión celular por pocillo en una placa de 96 pocillos profundos con fondo en V, y la placa se incubó a 37 °C durante 30 minutos. Se transfirieron cinco µl del compuesto a cada pocillo (concentración final de DMSO al 0,2 %), se agitó suavemente con vórtice y se incubó a 37 °C durante 15 minutos; se añadieron 5 µl de DMSO al 4 %/PBS a los pocillos del control. Tras añadir 5 µl de 820 ng/ml de la IL-15 humana (concentración final 41 ng/ml) a cada pocillo (5 µl de PBS a los pocillos de control), se agitó suavemente con vórtice y se incubó a 37 °C durante 15 minutos, después de 0,3 ml de paraformaldehído al 1 %/PBS (37 °C) a cada pocillo, y la incubación de la placa a temperatura ambiente durante 15 minutos, las placas se centrifugaron a 1.200 RPM (Beckman GS-6R o Sorvall Legend) a temperatura ambiente durante 5 minutos y se aspiró el sobrenadante usando un colector de 8 canales o de 12 canales. Tras añadir 0,8 ml de tampón de tinción por pocillo, las placas se centrifugaron a 1.200 RPM (Beckman GS-6R o Sorvall Legend) a temperatura ambiente durante 5 minutos, y de nuevo se aspiró el sobrenadante usando un colector de 8 canales o de 12 canales. La placa se agitó vorticialmente y se añadieron 0,35 ml de metanol al 90 %/ H₂O al 10 % (-20 °C) por pocillo, y se incubó la placa en hielo durante 20 minutos. Tras añadir de nuevo 0,8 ml de tampón de tinción por pocillo, las placas se centrifugaron a 1.200 RPM (Beckman GS-6R o Sorvall Legend) a temperatura ambiente durante 5 minutos, y de nuevo se aspiró el sobrenadante usando un colector de 8 canales o de 12 canales, y después se añadieron 0,8 ml de tampón de tinción por pocillo. Tras añadir 0,8 ml de tampón de tinción por pocillo, las placas se centrifugaron a 1.200 RPM (Beckman GS-6R o Sorvall Legend) a temperatura ambiente durante 5 minutos, y de nuevo se aspiró el sobrenadante usando un colector de 8 canales o de 12 canales. Después, la placa se agitó vorticialmente, y se añadió 250 µl/pocillo de anticuerpo anti-STAT5 conjugado con Alexa Fluor® 647 (dilución de 1 a 125; 1 µl de anticuerpo por 250 µl de tampón de tinción), y la placa se incubó a 4 °C toda la noche en la oscuridad. Las muestras de 250 µl/pocillo se transfirieron a una placa de 96 pocillos de fondo en U, y el análisis FACS se realizó seleccionada sobre los linfocitos totales. Las muestras se analizaron usando un citómetro de flujo BD Calibur™ o BD FACSCanto™ equipado con el muestreador de alto rendimiento BD.

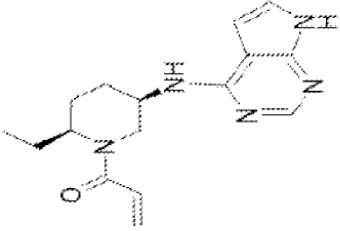
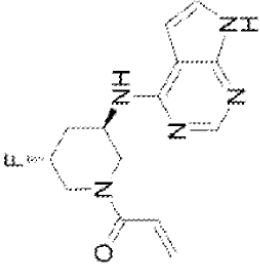
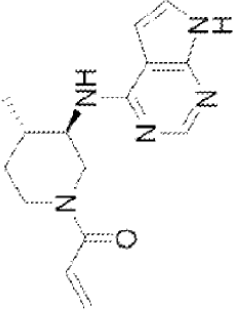
Tabla 1. Datos de ensayo enzimático y estabilidad de la sangre.

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
1		0,2	16,8	50,8	494,1	209,9
2		0,2	18,9	30,4	220,2	>360,0
3		<0,1	22	35,2	152,7	191,8
4		0,5	32,1	19,7	115,1	139,7

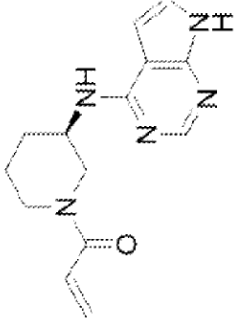
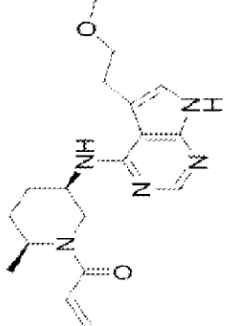
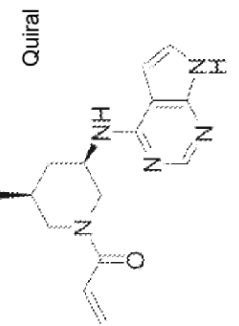
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
5	<p>Quiral</p> 	0,3	33,1	51,7	197,2	>331,0
6		0,3	40	45,8	870,5	253
7		0,3	45,3	76,9	455,3	>333,5
8		<0,4	47,7	115,9	399,2	192

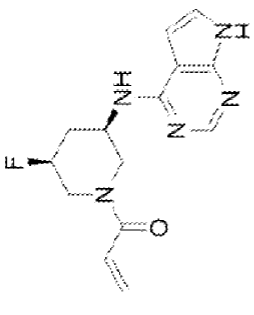
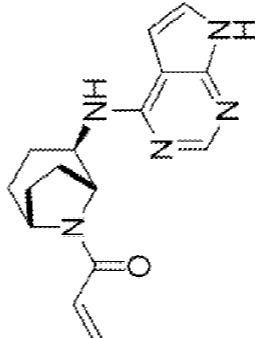
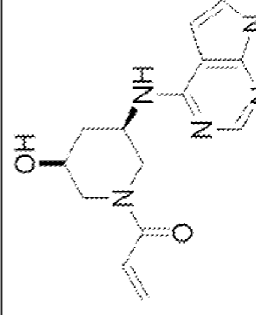
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
9		0,4	53,9	35,5	578	>360,0
10		0,6	54,8	133,1	461,1	163
11		0,4	55,9	97,9	362,6	>295,8

(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
12		0,7	56,8	107,1	392,1	>331,5
13		0,4	60,6	113,5	548,8	305
14		0,5	60,5	114,4	538,3	>250,7

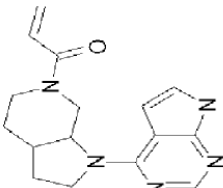
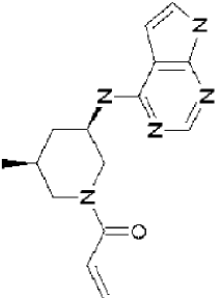
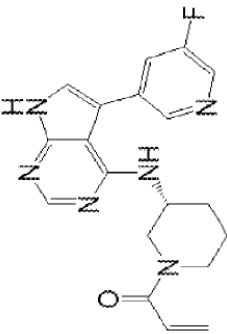
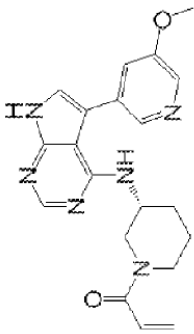
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
15		0,9	82,7	128,1	399,7	232
16		0,8	89,2	61,5	498,9	>358,5
17		1,7	92,2	71,8	209,9	>310,0

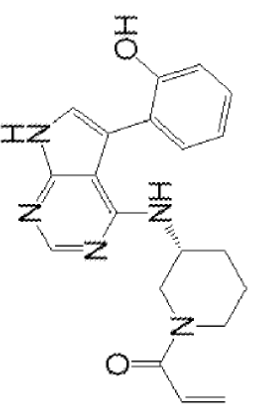
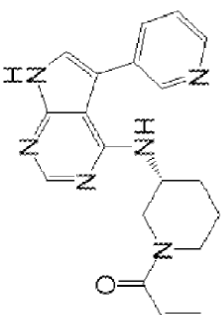
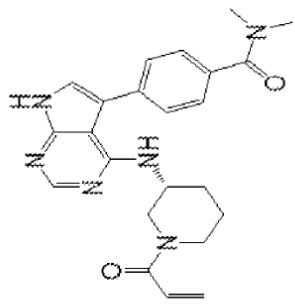
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
18	<p>Quiral</p>	0,2	16,1	31,5	555,4	>318,5
19	<p>Quiral</p>	0,6	67,6	139,3	505,2	210,5
20	<p>Quiral</p>	1	76,5	361,6		

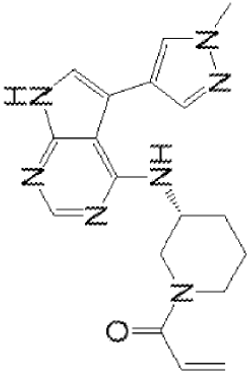
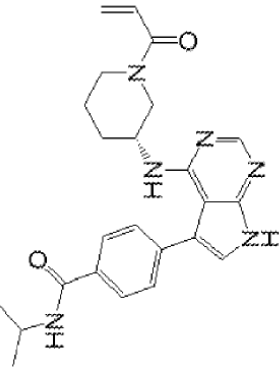
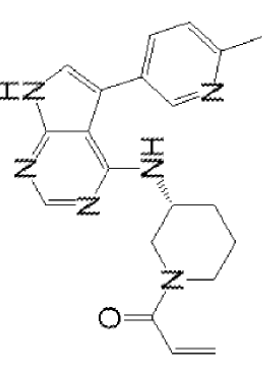
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
21		1,4	106	235,7		
22		1,2	81,6	216	712	347
23		1,3	86,6	187,8		>360,0
24		1,2	98,1	319,9		>360,0

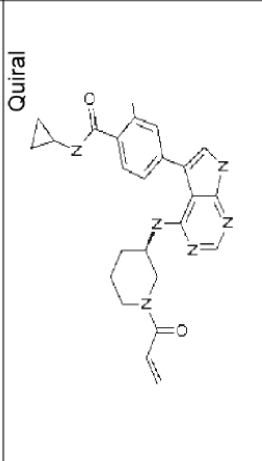
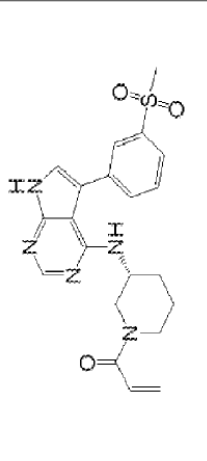
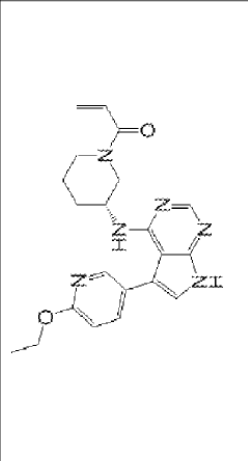
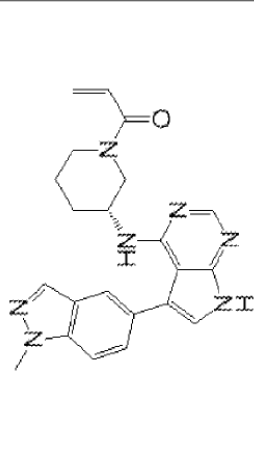
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
25		2,9	149,1	84		
26		1,6	153	254,4		>360,0
27		2,8	293,6	1866,4		46

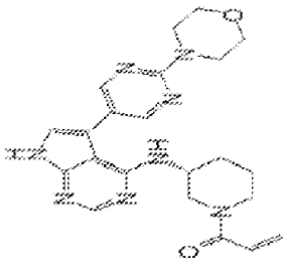
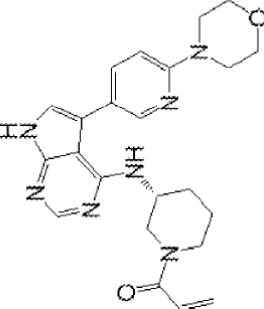
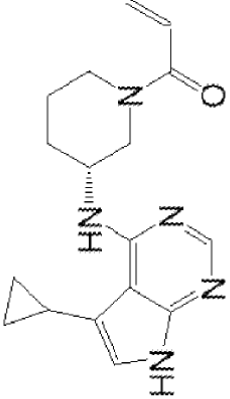
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
28		48,2	358,5	>10000.		>360,0
29		6,6	664,9	463,7		
30		14,6	1536,1			>360,0

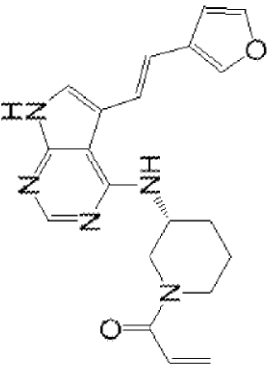
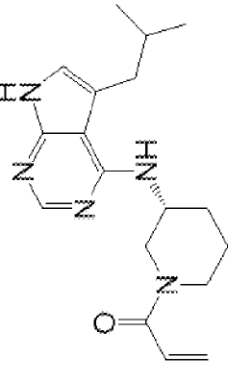
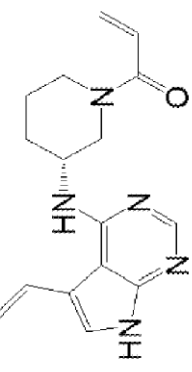
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
31	<p>Quiral</p> 	24,1	1859			>360,0
32		26,2	2114,8			
33		49,5	3809,1			>360,0
34		54,4	4822			>360,0

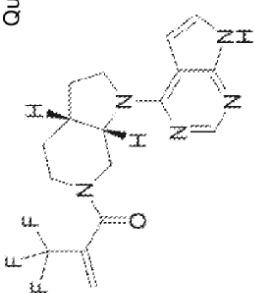
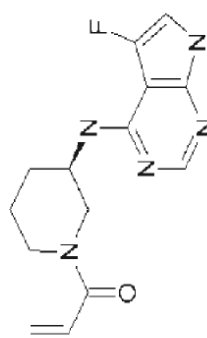
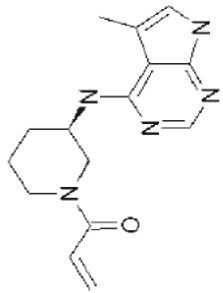
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
35		83,4				
36		64,4				>360,0
37		295,1				

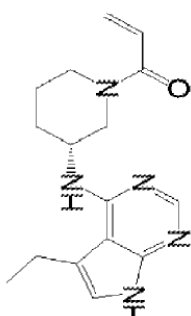
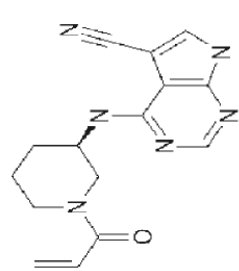
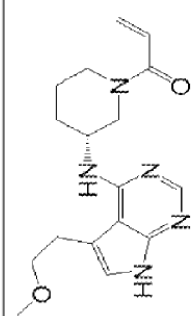
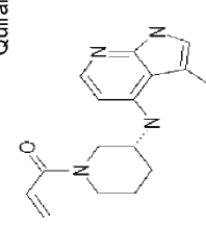
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
38		3254				
39		>10000,0				
40		>10000,0				

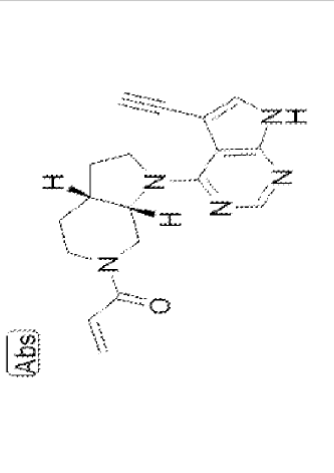
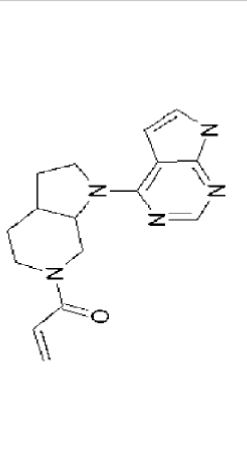
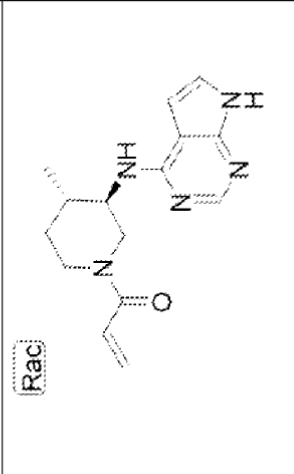
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL-15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL-15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
41	<p>Quiral</p> 	1	92,5	446,4		2,8
42	<p>Quiral</p> 	0,9	94,4	292,8	818,6	>360,0
43	<p>Quiral</p> 	1,2	99,5	116,3	463	274,1

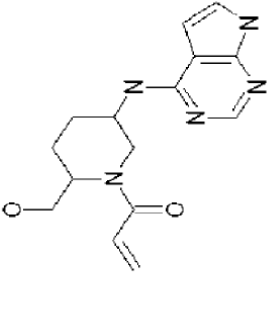
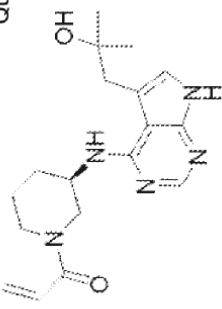
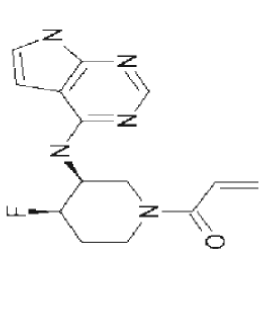
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
44		0,3	167,8	320,2	1181,1	165,9
45	Quiral 	1	168,5	347,7	1010,6	>360,0
46		2,8	305,4	278,8	359	>344,3
47	Quiral 	4	608,1	1076		315,8

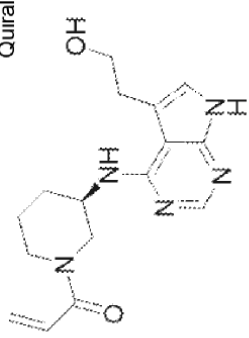
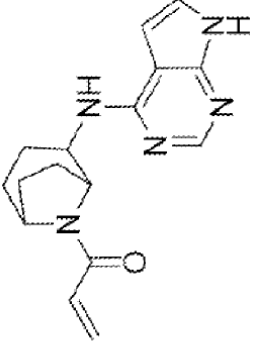
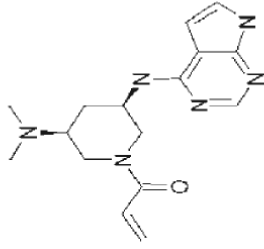
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
48	<p>[Abs]</p> 	0,8	101,1	65,2		149,8
49		1	111	354,9		
50	<p>[Rac]</p> 	2	115,7	202,4	925,6	>360,0

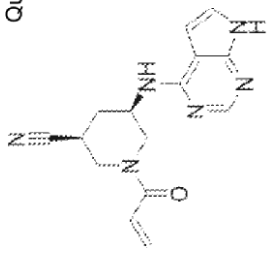
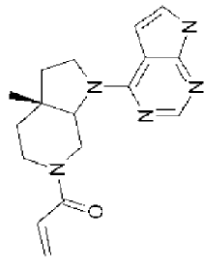
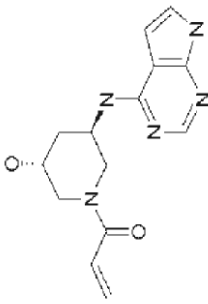
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
52		10,6	>180,1	>354,3	234,7	>358,0
53	<p>Quiral</p> 	4	191,5			
54	<p>Quiral</p> 	1,7	192,2	222	366,4	210

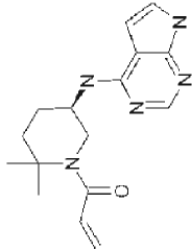
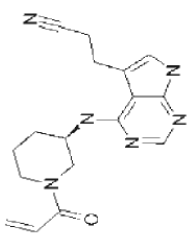
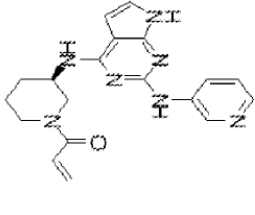
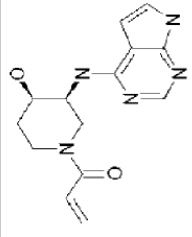
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
55	<p>Quiral</p> 	2	203	430,5		
56		2,5	242,3	158,4	2099,5	>360,0
57	<p>Quiral</p> 	1,4	360,6	1227,7	2610,3	81,2

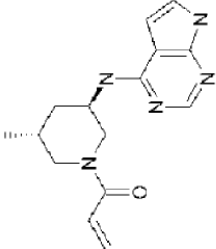
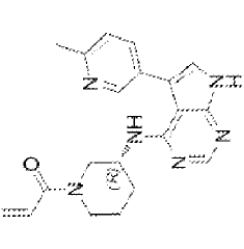
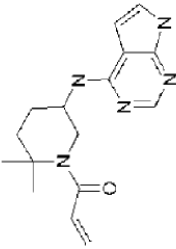
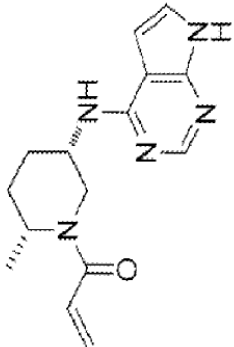
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
58	<p>Quiral</p> 	2,5	360,7	2785,4	7837,9	35
59		3,2	402,9	>2553,1		184,2
60	<p>Quiral</p> 	4,2	603	2472,7	2784,1	>360,0

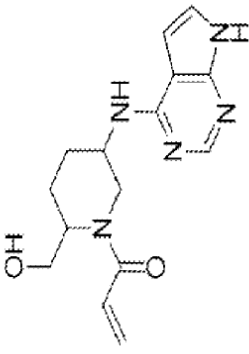
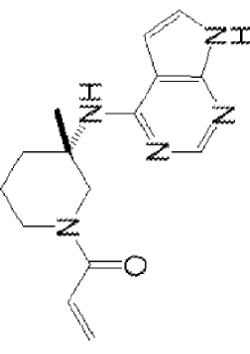
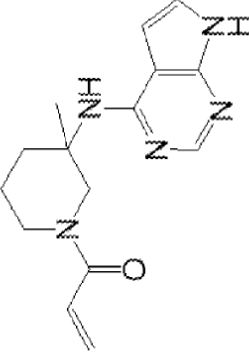
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL-15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL-15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
61	<p>Quiral</p> 	7,5	608,7	1029,5	1873,4	
62	<p>Quiral</p> 	9	649,8			
63		9,1	671,7	1376		>360,0
64		5,3	996,1	4638,6		

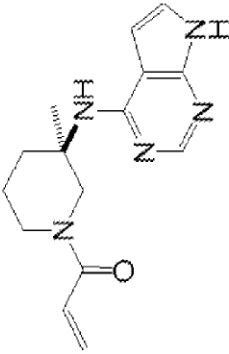
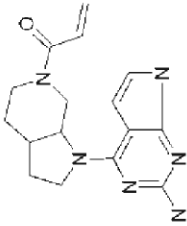
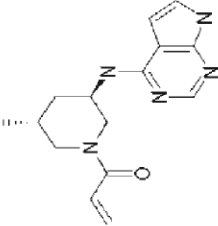
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
65		17,9	1495,5	3742,1	>10000,0	267
66		14,6	1536,1			>360,0
67		30	1682,6	6895,2		>360,0
68		144,8	>2477,8			>360,0

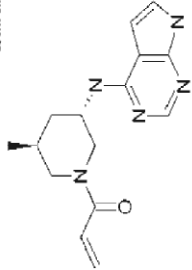
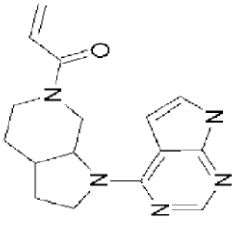
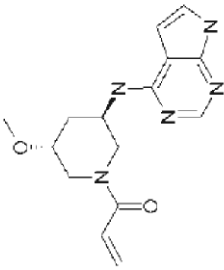
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
69		33,7	1852,4			
70		19,5	1868,3	5527,1		343,2
71		57,9	3423,4	>10000,0		229,2

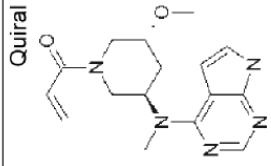
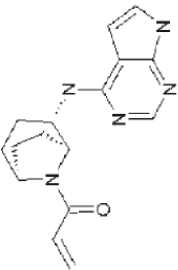
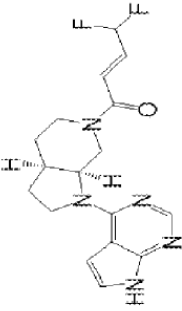
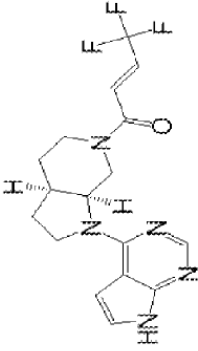
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
72		828,2	>10000,0	>10000,0		
73	Quiral 	48,4	1959,2			195
74	Quiral 	22,8	2021,2			103

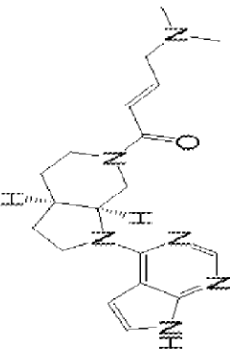
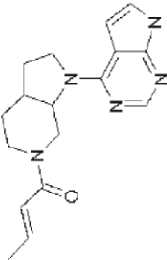
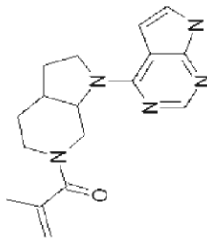
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
75	<p>Quiral</p> 	715,6	100 00,0			>360,0
76		42,4	2038,2	>6077,4		
77	<p>Quiral</p> 	15,5	2065,3	3972,7		252

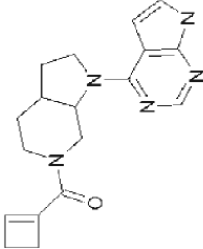
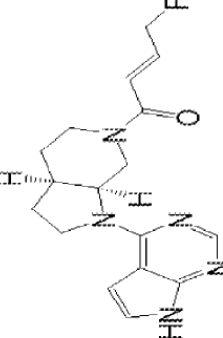
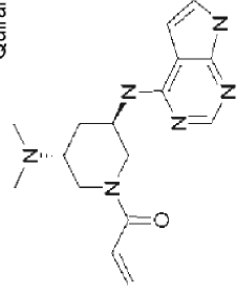
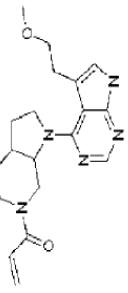
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
78	<p>Quiral</p> 	386,6	>10000,0	>10000,0		
79	<p>Quiral</p> 	26,6	2379,3	2365,5		230
80		22,7	2944,1			
81		35,3	3753,6	>4000,0		16,9

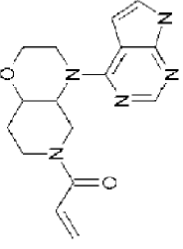
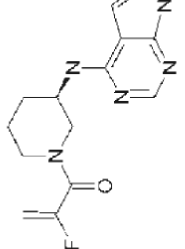
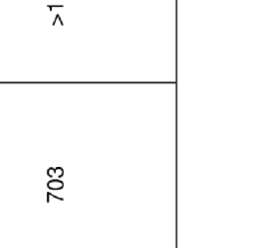
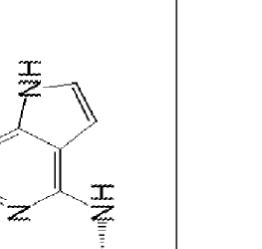
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
82		57,2	5292,6	>7295,1		>360,0
84	Quiral 	727	>10000,0			
85	Quiral 	2181,8	>10000,0			>360,0

(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
86	<p>Quiral</p> 	149,1	>10000,0			>360,0
87		138,9	>10000,0			
88	<p>Quiral</p> 	18,2	3388,5			74
89		35,2	3943,9	>6156,8		

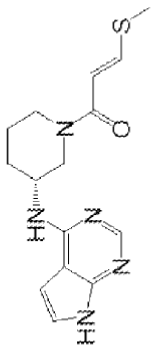
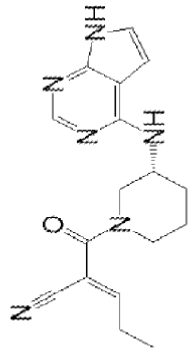
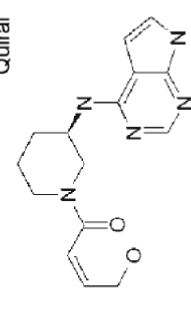
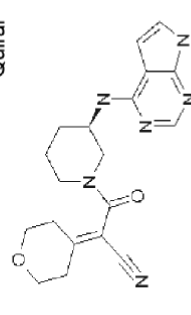
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
90		49,3	4435,8	>10000,0		168,2
91	Quiral 	56,5	4650,7			
92		4750,2	>10000,0	>10000,0		
93		703	>10000,0	>10000,0		

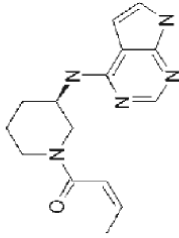
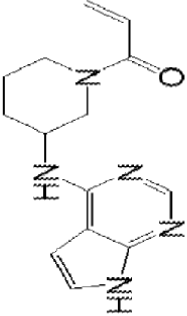
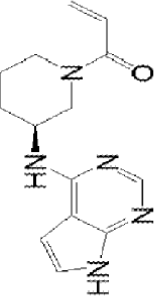
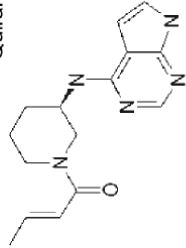
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
94		801,5	>10000,0	>10000,0		
95	<p>Quiral</p>	2477	>1000,00			>360,0
96		2741,7	>10000,0			
97		904,4	>10000,0			

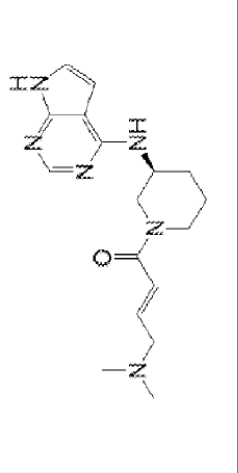
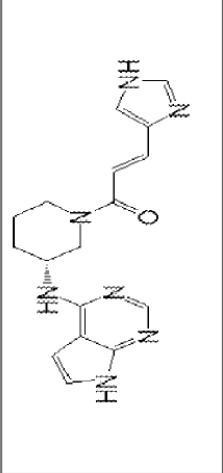
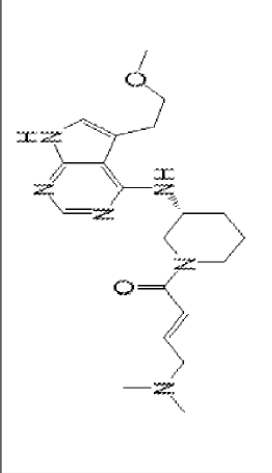
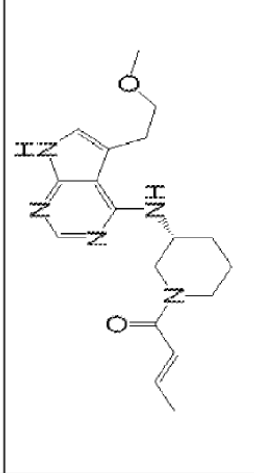
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
98		2632,1	>10000,0			
99		254,7	>10000,0			
100	Quiral 	653,9	>10000,0			
101	Quiral 	881	>10000,0			

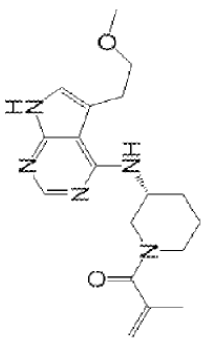
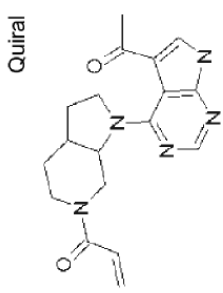
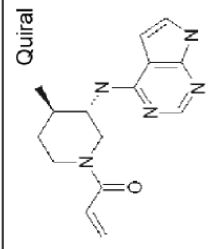
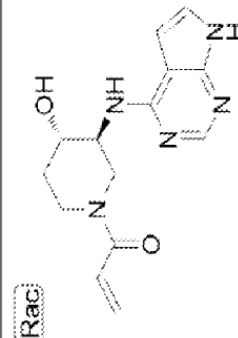
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
102	<p>Quiral</p> 	352,7	>10000,0			
103		4,7				
104		64,5				
105	<p>Quiral</p> 	2477	>10000,0			>360,0

(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
106		49,1				
107		1160,2				
108		527,9	>10000,0			>360,0
109		2818,7				

(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
110		1431,5				
111	Quiral 	39,2	4738,5			
112	Quiral 	188,7	7569,7			142
113	(Rac) 	42,4	8478,1	>10000,0		

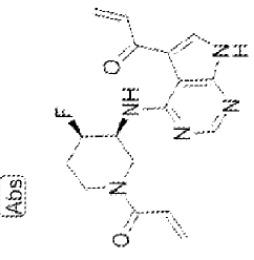
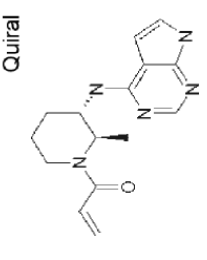
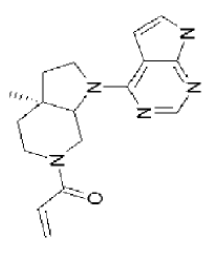
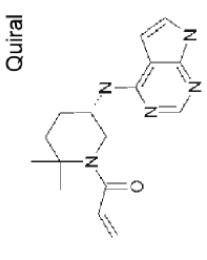
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
114	<p>(Abs)</p>	143,7	>9514,4			>360,0
115	<p>(Abs)</p>	462,6	>10000,0			185
116		417,6	>10000,0	>10000,0	>10000,0	281

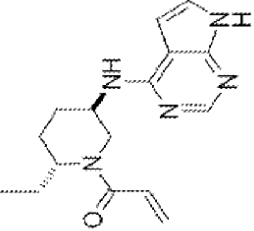
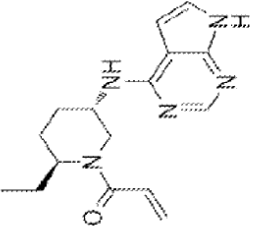
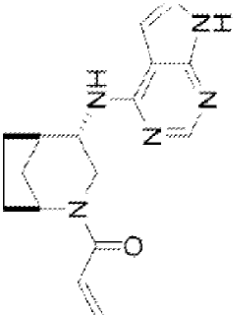
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
117		416,5	>10000,0	>10000,0	>10000,0	>360,0
118		323,4	>10000,0	>10000,0		>333,5
119		95,9	>10000,0	>10000,0		

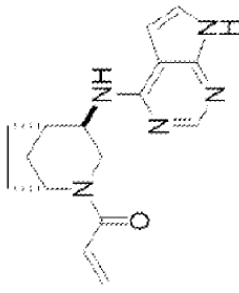
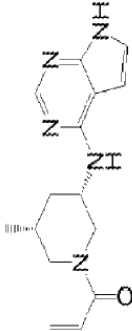
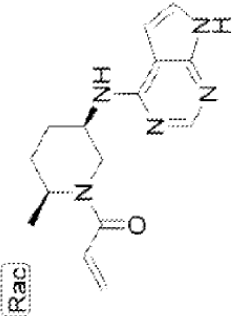
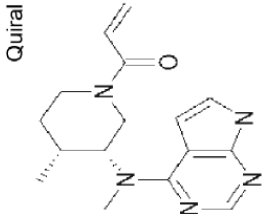
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
120	 <p>(Abs)</p>	692,1	>10000,0	>10000,0		
121	 <p>Quiral</p>	647,9	>10000,0			>360,0
122		75,6	>10000,0			
123	 <p>Quiral</p>	2112,4	>10000,0			

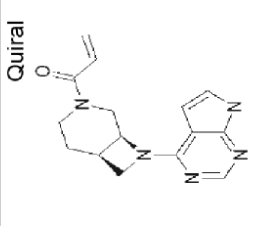
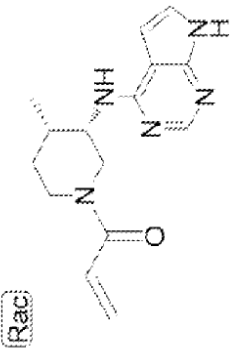
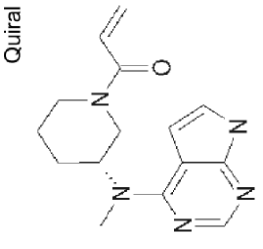
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
124		264,6	>10000,0			
125		1424	>10000,0			
126		602,5	>10000,0			

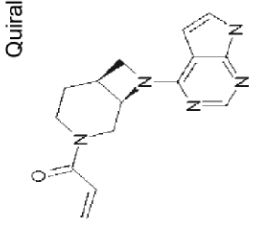
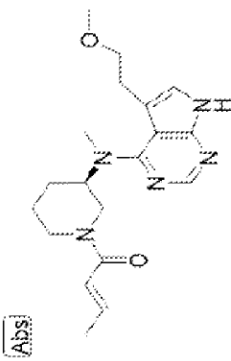
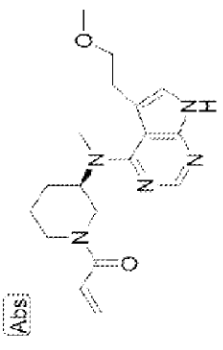
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
127		190,2	>10000,0			
128		443,6	>10000,0			304
129					113,8	
130		75,2				

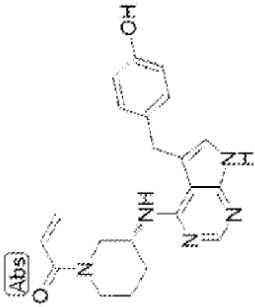
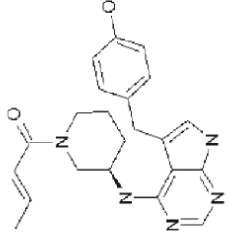
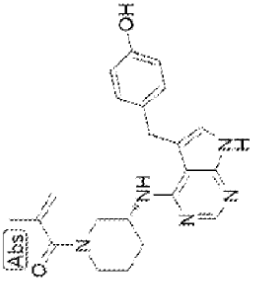
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
131	<p>Quiral</p> 	988,1				
132	<p>(Rac)</p> 	2076,6				
133	<p>Quiral</p> 	18				

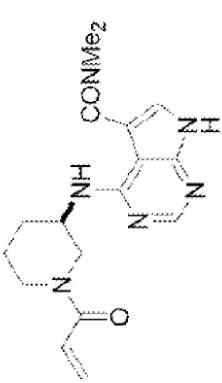
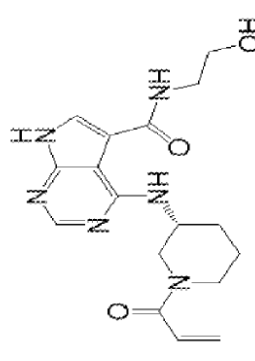
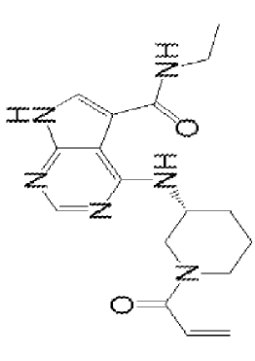
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
134	<p>Quiral</p> 	71,2				
135		>10000,0				
136		238,3				

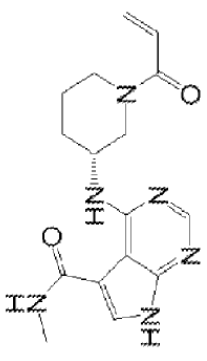
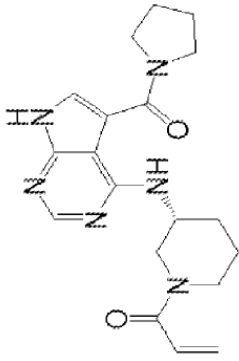
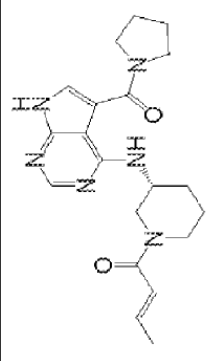
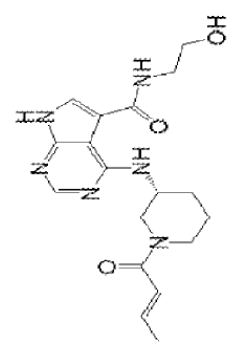
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
137		0,3				
138	<p>Quiral</p> 	110,5				
139		83,1				

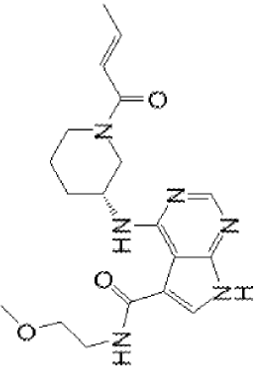
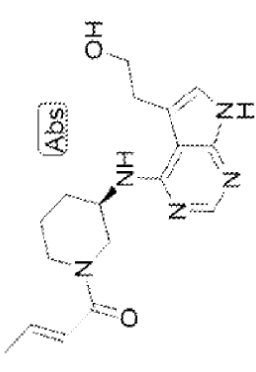
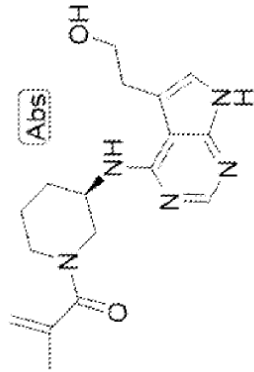
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
142		225,3				
143		144,5				
144		139,4				

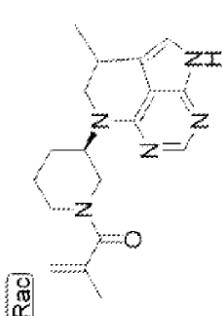
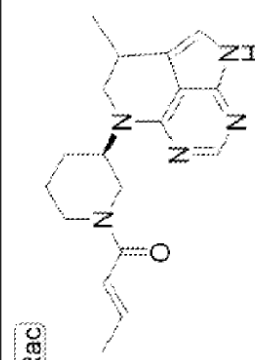
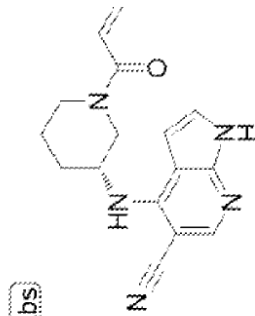
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
145		112,1				
146		957,3				
147		>10000,0				
148		6957,2				

(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
149		>10000,0				
151		3490,6				
152		4242,8				

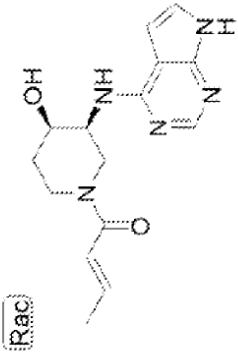
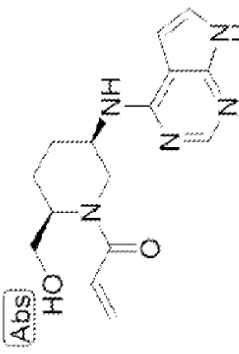
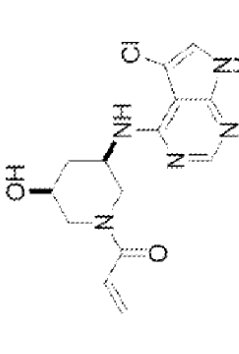
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
153	<p>[Rac]</p> 	9444,6				
154	<p>[Rac]</p> 	4936,8				
156	<p>[Abs]</p> 	7,2				

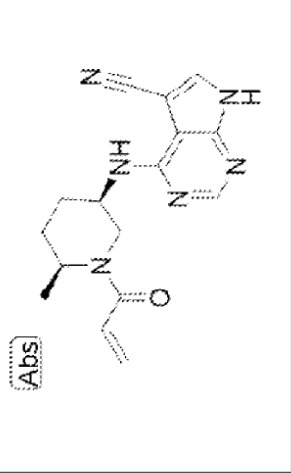
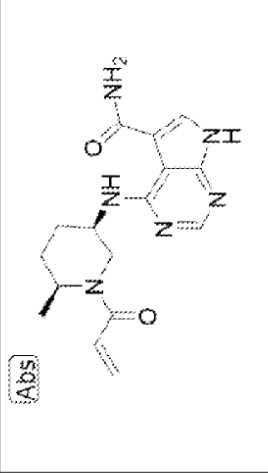
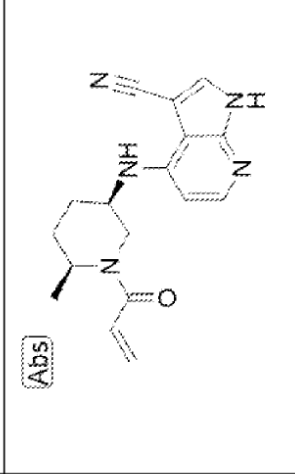
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
157	<p>{Abs}</p>	1470,4				
158	<p>{Abs}</p>	>10000,0				
159	<p>{Abs}</p>	>10000,0				

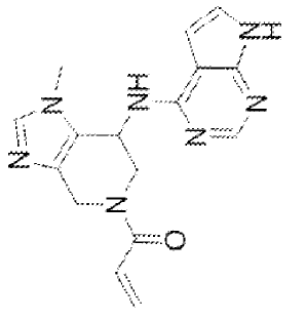
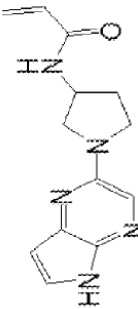
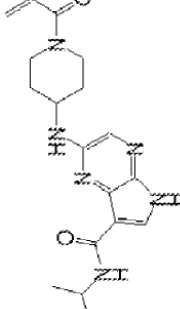
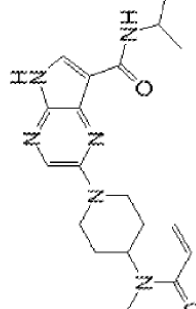
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
160	<p>(Rac)</p> 	>10000,0				
161	<p>(Abs)</p> 	0,3	45,3	76,9	455,3	>323,5
162		1,2	169	361,3	1003,2	>360,0

(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
163		0,6	47,1	108,9	521,8	290,1
164		4,1	314,4	1653,3		
165		0,5	22,7	40,6	380,3	>349,4

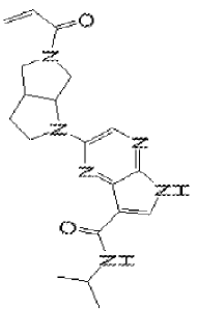
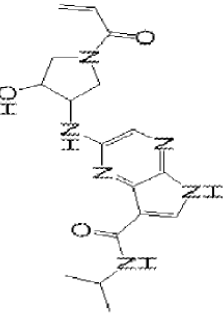
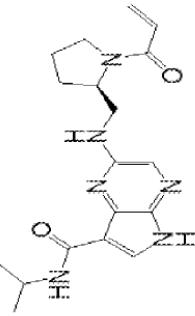
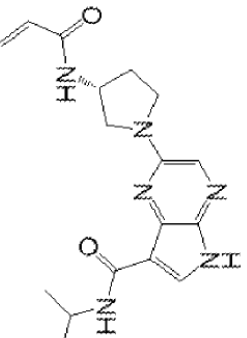
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
166		369,6	>10000.0			
167		2410,5				
168		0,2	7,5	37,1	135,7	>349,6
169		42,8	4732,3			

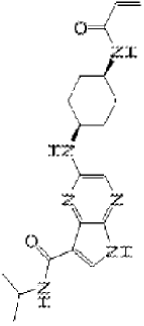
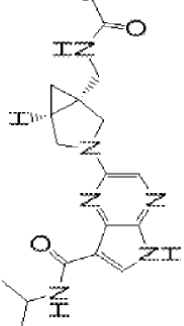
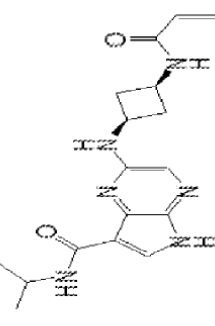
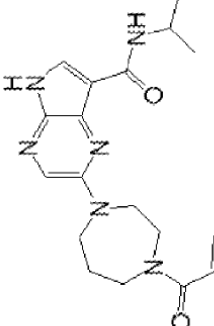
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
170		3,3	392,5	1369		
171		0,4	32,7	726	2951,1	>360,0
172		25,5	2230,8			
173		8,1	692,1			

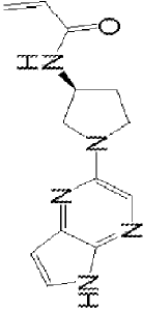
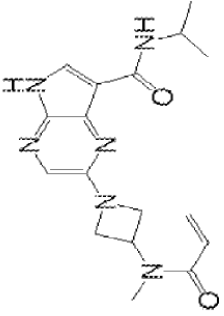
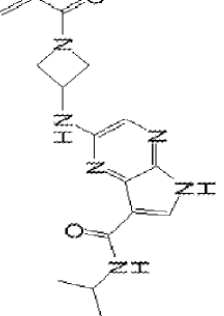
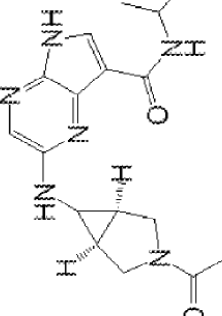
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
178		1,1	102	208,2	2556,7	143
179		2,3	308,6	>10000,0	>10000,0	
180		12,4	1498,5			
181		10,3	1016,9			

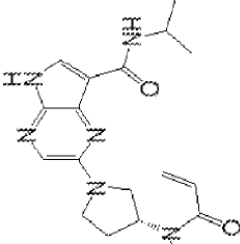
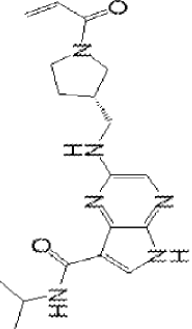
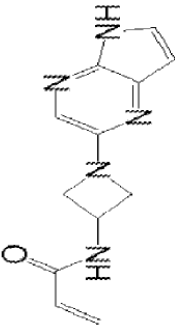
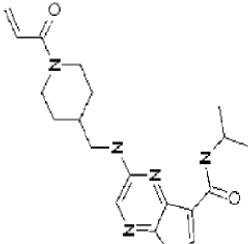
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
182		11,4	975,3			
183		9,6	793,9			
184		1,5	210,3	3407,1	>10000,0	>360,0
185		20,4	1457			

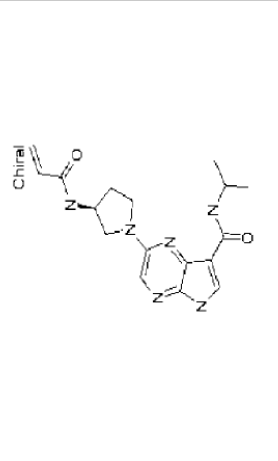
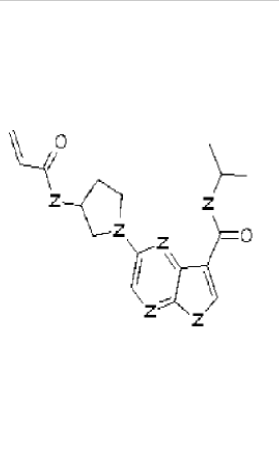
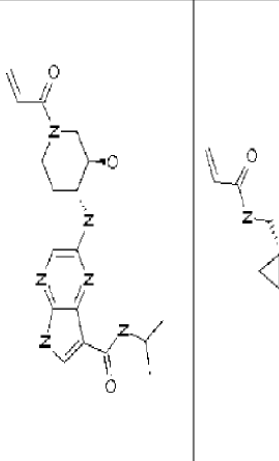
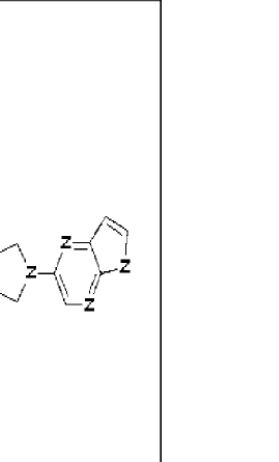
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL-15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL-15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
186		2347,6				
187		0,6	27,2	709,5		>360,0
188		0,3	8,8	154,6	245,5	96
189		1,1	197,9	1735,1	>10000,0	>360,0

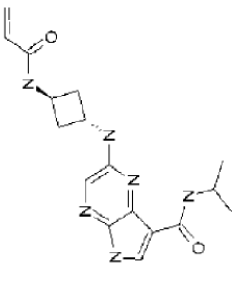
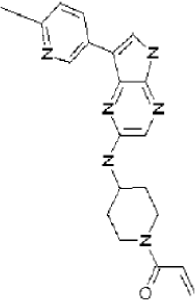
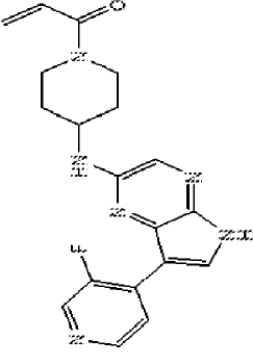
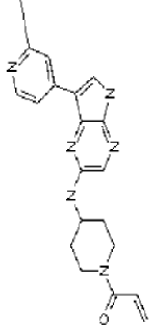
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
190		13,9	1014,7			
191		1,5	137,6	2647,9	9582,3	>360,0
192		271,6				
193		29	2294,2			

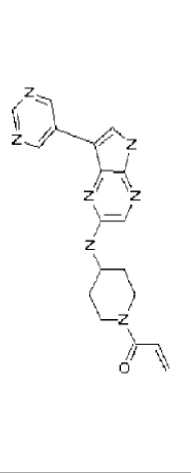
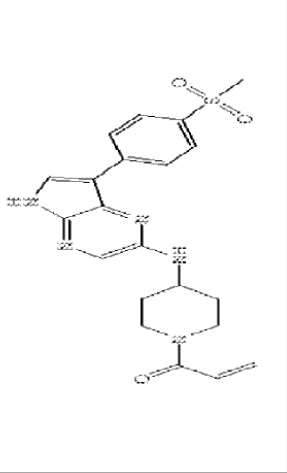
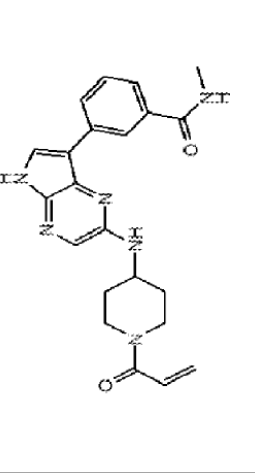
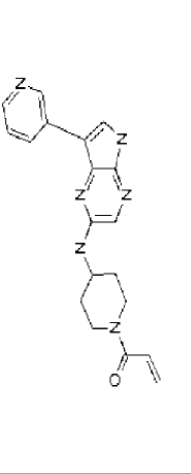
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
194		12,7	1659,3			
195		12,1	970			
196		0,3	30,6	1491,8	3290,9	>360,0
197		3486				

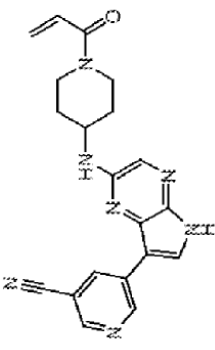
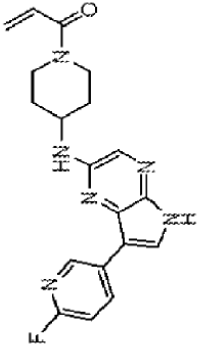
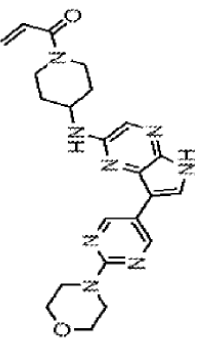
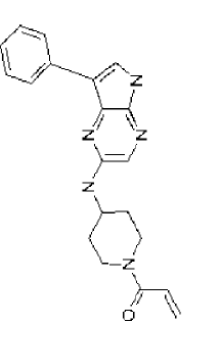
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
198		1	77,6	1170,4		>360,0
199		1,2	101	734,9	>100000,0	>360,0
200		0,8	88,9	818,6		
201		0,5	28	262	3478,4	>360,0

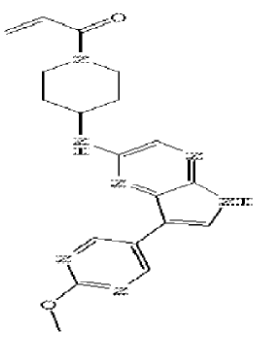
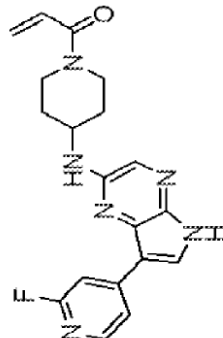
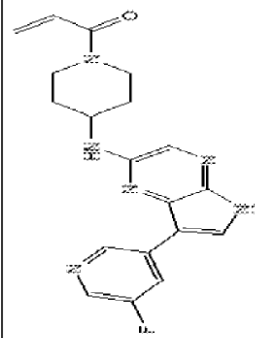
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
202		0,9	99,1	669,9	3739,3	
203		2	147,8	1182,6		
204		0,5	49,3	854,9		
205		0,5	14,8	218,7	1884,9	

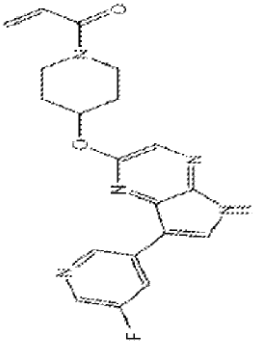
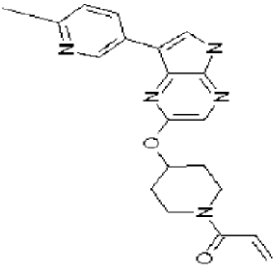
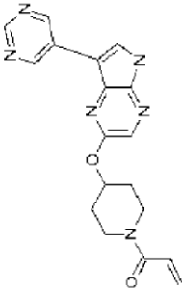
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
206		0,1	19,6	163	>10000,0	
207		0,3	28,9	185,4	2824,3	>360,0
208		5,9	575,8			
209		0,2	14,3	152,4	6685,8	

(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
210		0,4	45,4	462,5	2679,5	>360,0
211		0,2	34,2	205,6	4330,1	
212		0,3	16	154,5	2083,3	

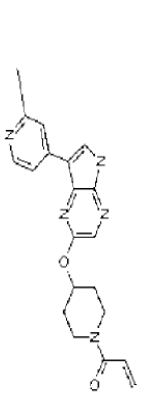
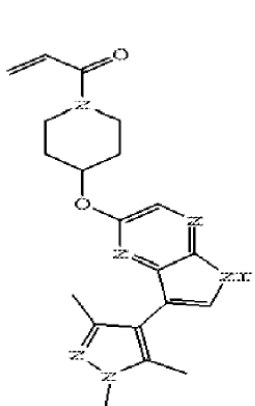
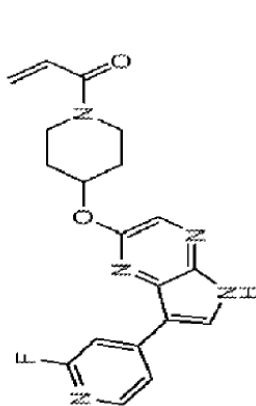
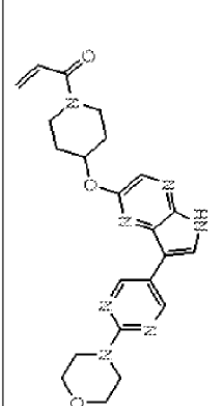
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
213		0,8	69,4	317,9	>10000, 0	
214		2,3	308	1110,4		
215		2,9	386	1263,3		

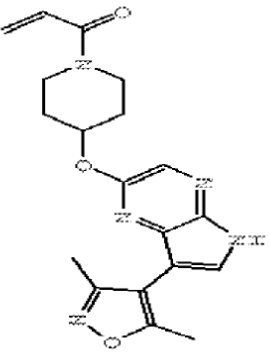
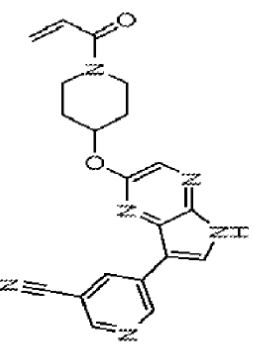
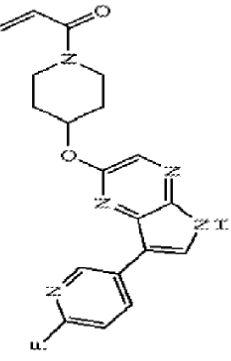
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
216		12,5	1029,4			
217		0,7	42,4	129,3	>10000. 0	
218		0,6	81,1	345,3	6189,6	>360,0
219		1,7	153,3	986,7		

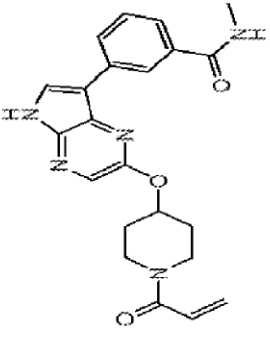
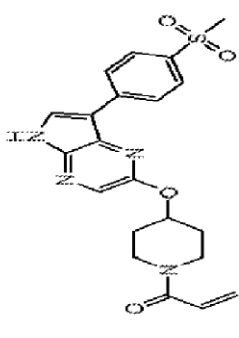
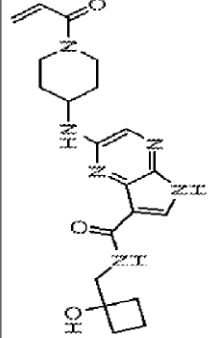
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
220		0,8	70,4	464,5	>10000,0	>360,0
221		15,5	1484,7			
222		1,1	125,4	756,6		
223		30	3358,9			

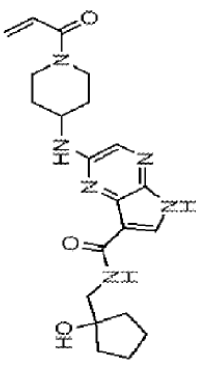
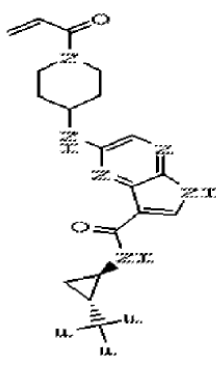
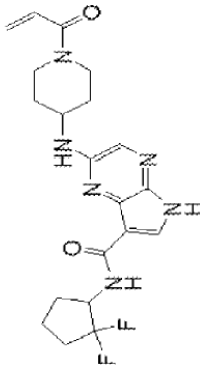
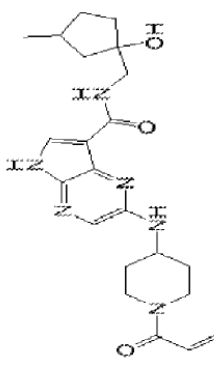
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
224		17,6	1544			
225		1,4	120	2906,2		
226		1	91	699		

(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
227		0,9	71,8	642,9		
229		7,1	744,6			
231		0,6	52,6	3616,4		

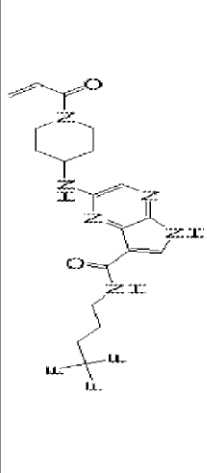
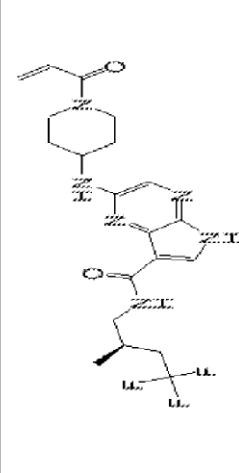
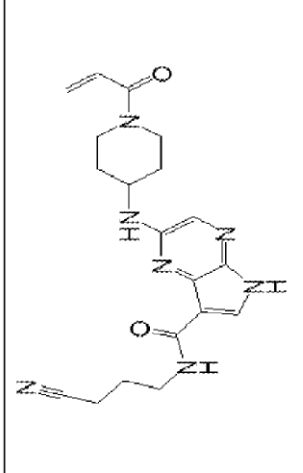
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
232		0,3	25	1636,3		
233		0,2	20,6	212,8	532,3	
234		<0,3	4,9	65,2		296
235		0,3	22,5	1703,8		

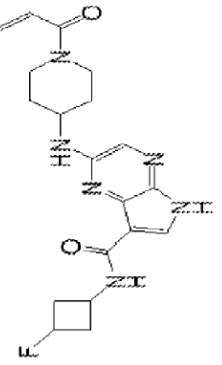
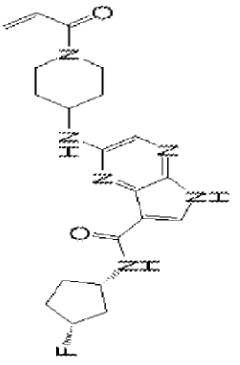
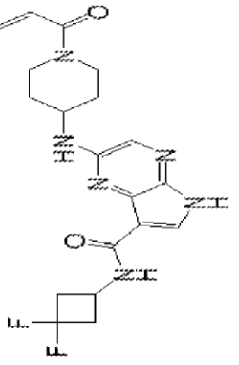
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
236		0,1	8,3	141,5	437,6	
223 7		0,2	7,8	80,1		243
238		0,2	9,3	181,3	615,1	260
239		0,5	38,1	1899,3		

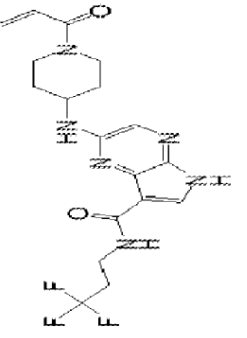
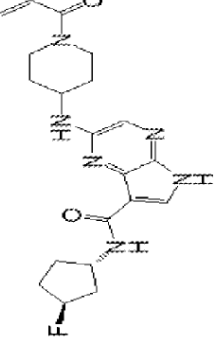
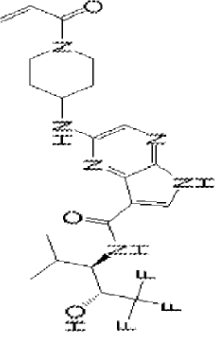
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
224 0		0,1	9,1	83,8	442,5	235
241		0,2	7,3	87,9	656,8	>310,5
242		0,1	10,7	1097,2		

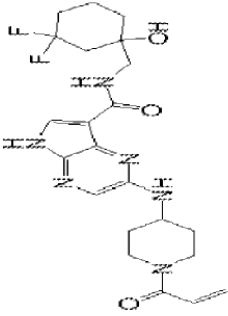
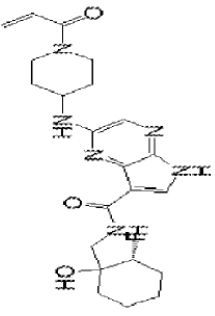
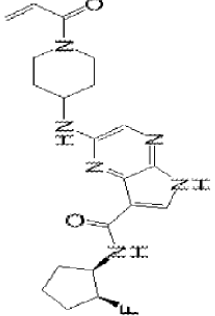
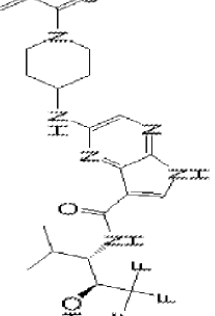
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
243		<0,1	9	155,4	617	>360,0
244		0,2	7,3	126,7	403,1	284
245		0,2	17,9	228,2	901,2	

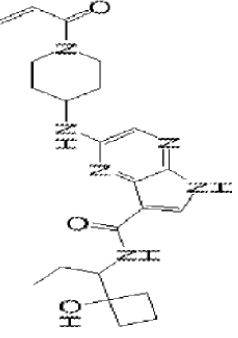
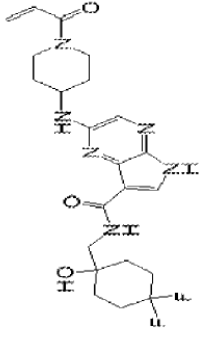
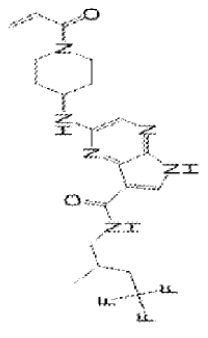
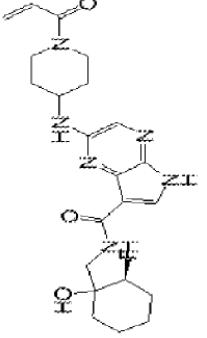
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
246		0,3	6,4	43	186,2	>360,0
247		0,2	8,2	141,4	651	272
248		0,4	40,2	892,9		

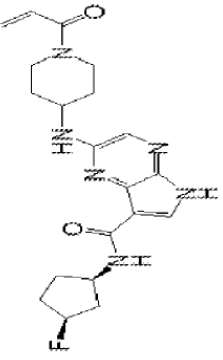
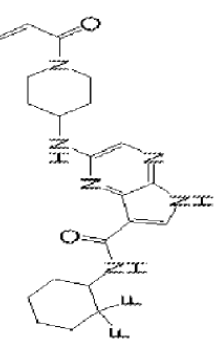
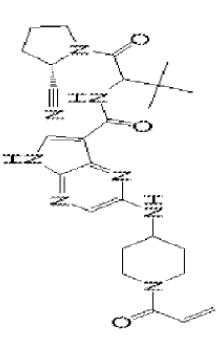
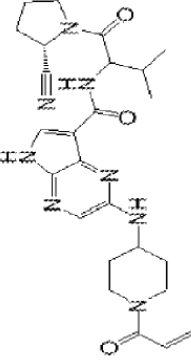
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
249		0,6	47	2105,7		
250		0,6	76,7	4118,7		
251		0,2	8,1	73,9	809,5	201
252		0,5	37,2	673,1		

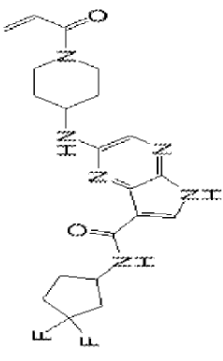
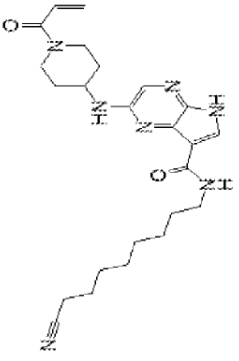
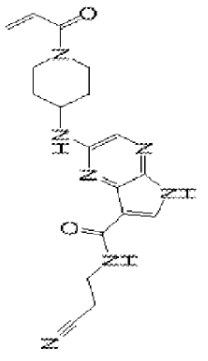
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
251 b		0,4	54,1	1512,1		
252 b		0,5	40,6	2467,9		
253		0,2	6,9	77,5	429,3	>360,0
254		0,5	41,5	836,5		

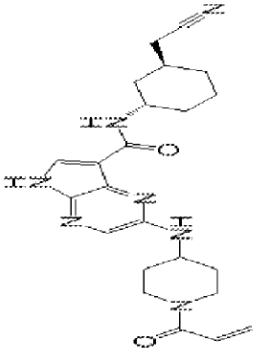
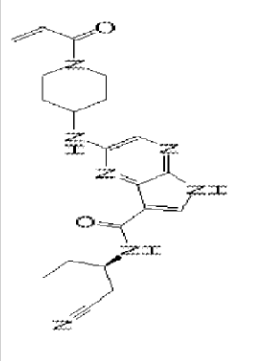
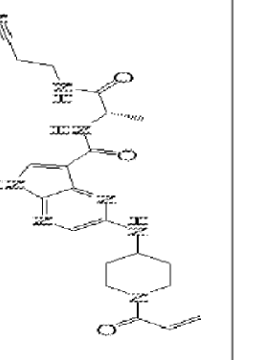
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
255		0,3	9,7	130,2	817,8	
256		0,2	7,9	48,6	550,4	239
257		108				
258		4,6	547,6			

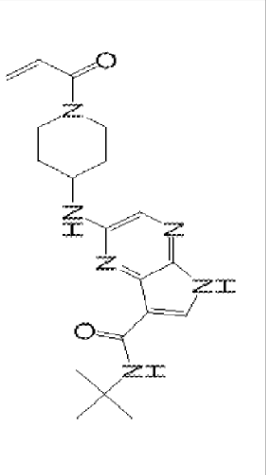
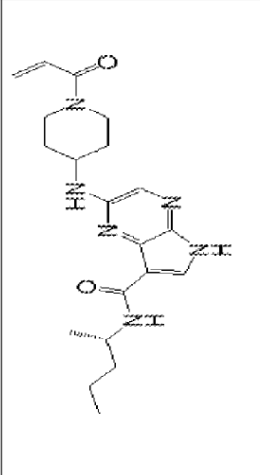
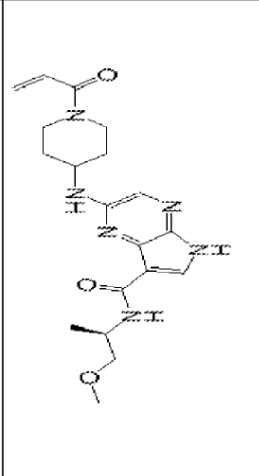
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
259		0,2	11,1	117	668,2	>360,0
260		0,2	14,7	574,7	>10000.0	
261		0,2	7,4	214,4	215,2	>360,0

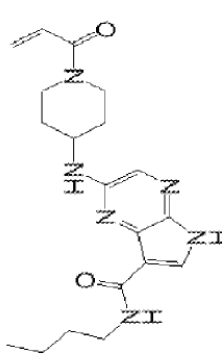
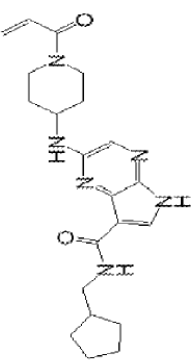
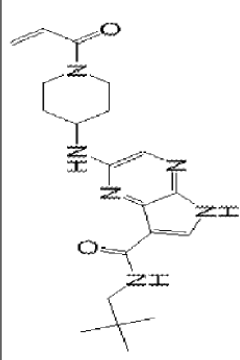
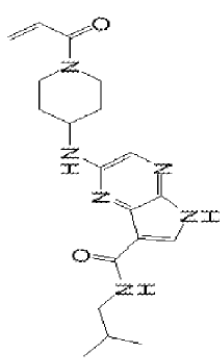
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
262		0,2	30,8	1331	>10000. 0	
263		0,2	8,7	74,3	431,4	
264		2,6	225,8	4483		

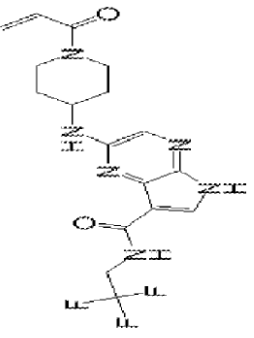
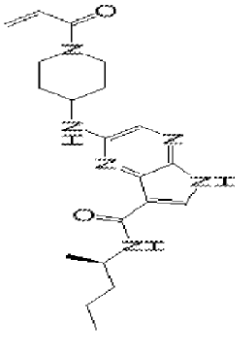
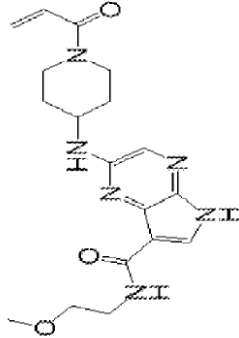
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
266		0,3	13,6	71	386,4	336,1
267		0,3	9	36	242,4	224
268		0,3	7,9	43,4	263,1	288

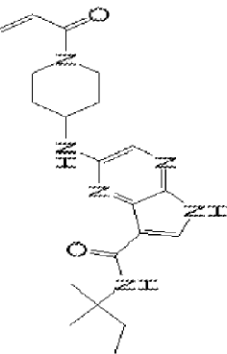
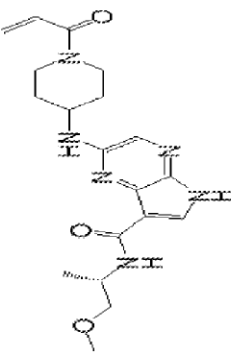
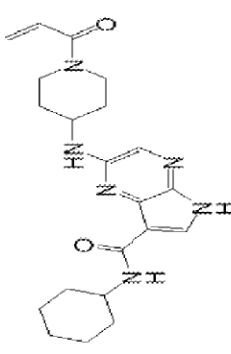
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
269		0,2	7,3	47,9	364,1	256
270		<0,1	8,6	53,6	1223,1	232
271		0,4	14,9	134,6	790,3	137
272		0,2	8,8	72,3	258,9	217

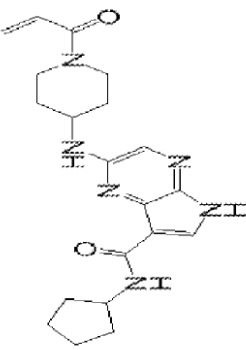
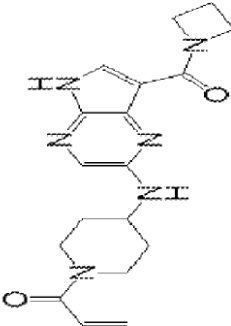
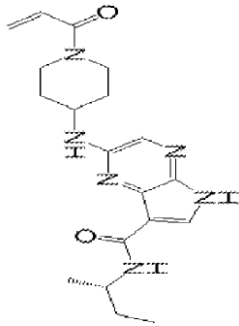
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
273		0,4	11,4	56,7	214,1	218
274		0,2	8,2	57,9	475,7	>360,0
275		0,4	13,1	148,8	389,2	>360,0

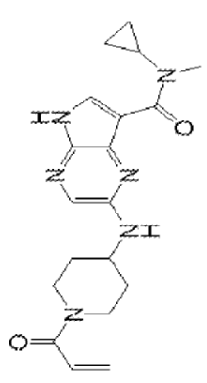
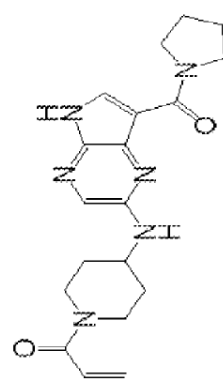
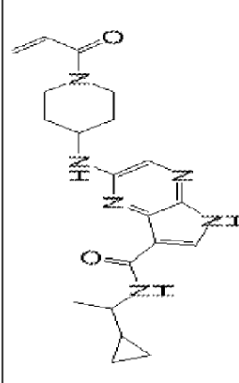
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
276		<0,3	11,1	57,8	486,6	225
277		0,3	6,6	102,8	83,2	>360,0
278		0,2	6,3	57,4	362,3	236

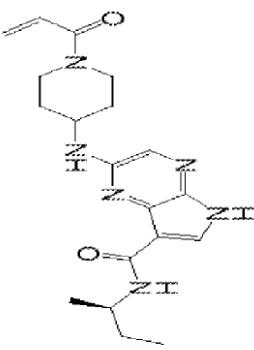
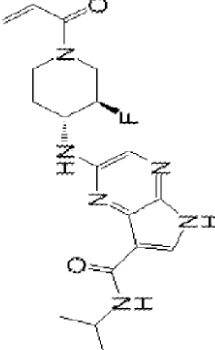
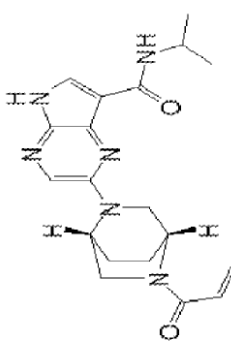
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
283		0,3	7,6	58,4	700,3	>360,0
284		1,9	176,2	2789		
285		0,3	8,5	31,4	373,2	345

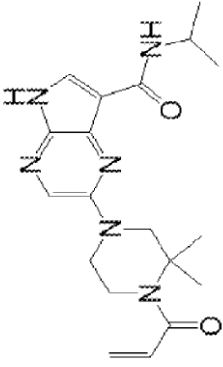
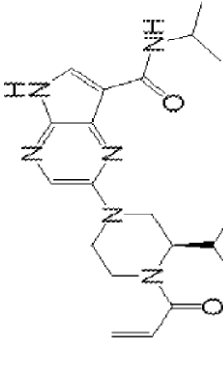
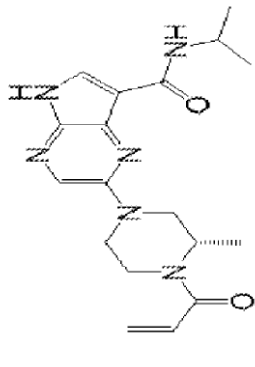
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
286		15,9	813,6			
287		4,2	345,8	7366,3		
288		0,2	7,8	44,4	357,8	220

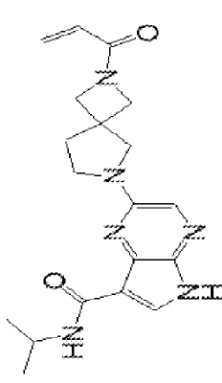
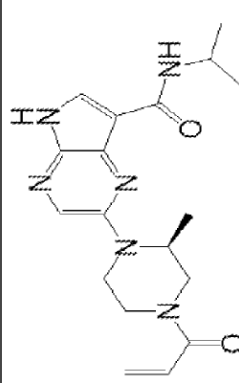
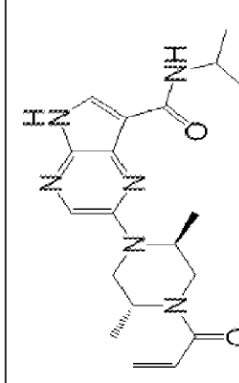
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
289		0,3	7,1	37,5	106	>360,0
291		0,2	9,2	168,1		196
292		31	3038,4			

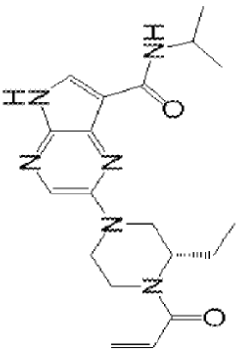
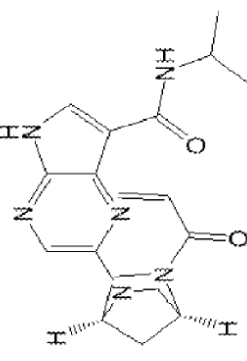
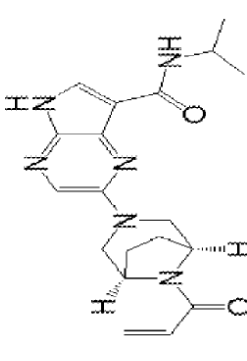
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
293		0,6	107,1	300,3	4488,4	>360,0
294		1,9	234,6	1003,2		
295		1,1	89,8	334,5	2674	189

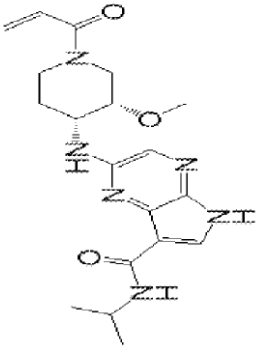
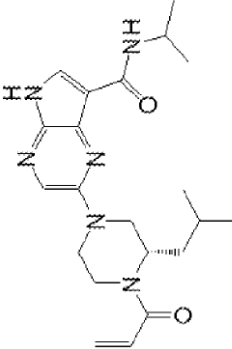
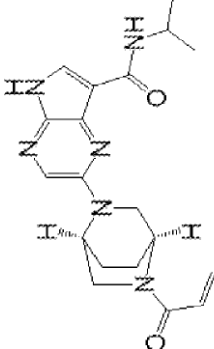
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
296		56,6	4200,8			
297		1,5	181,4	752		
298		4,6	728,5			

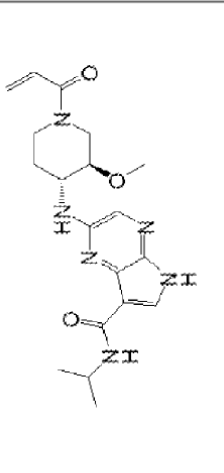
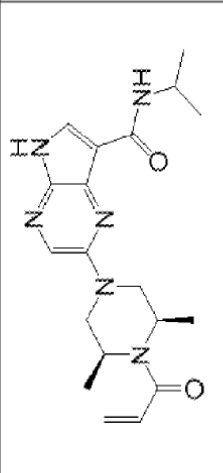
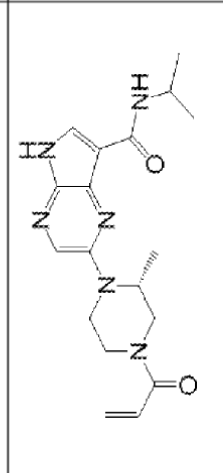
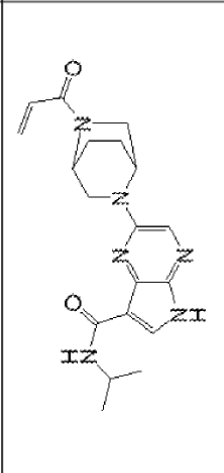
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
299		0,7	55,6	224,8	1377,4	199
300		0,9	84,4	714,2	3401,1	117
301		0,6	89	408,3	4896,4	84

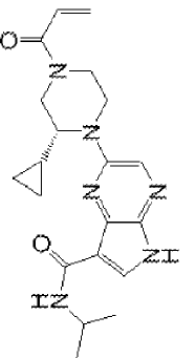
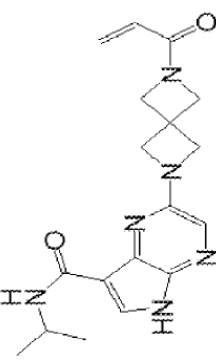
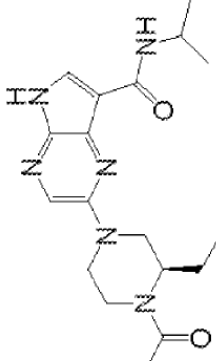
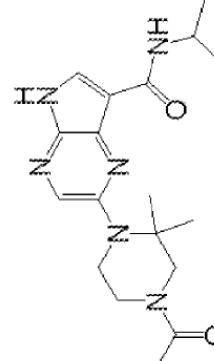
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
302		1,2	49,4	263,6	1306,3	>360,0
303		0,4	47,2	294	2730,9	341
304		7,1	624,4			

(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
305		0,8	65	744,4	2644,2	357
306		3,9	325,5	1086,8		
307		1,1	128,1	456,8		122
308		5,2	430,8	2236,6		

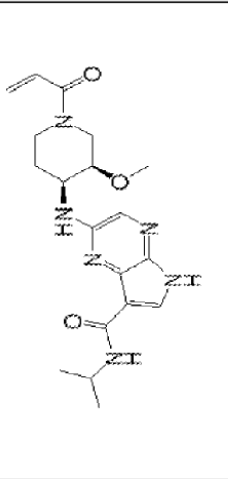
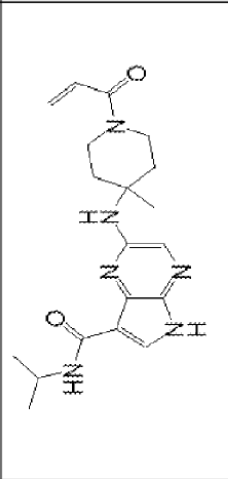
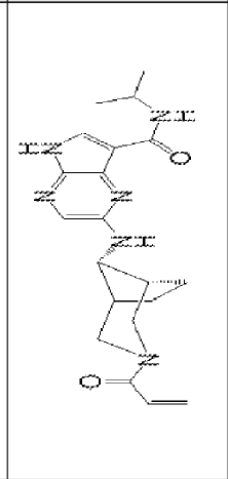
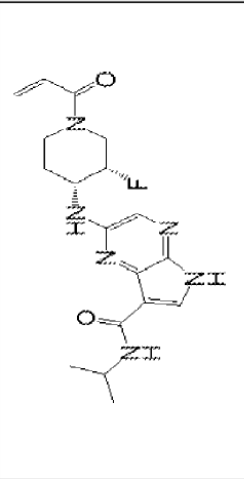
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
309		6,6	813,9			
310		117	>10000.0			
311		1,2	200	695,9		
312		4,5	592,1			

(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
313		1,4	182,8	706,4		
314		5	661,6			
315		60,5	5192,6			
316		18,7	1530,7			

(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
317		0,5	44,6	242,6	420	>360,0
318		0,3	21,3	260,5	2081,7	352
319		0,5	26,7	325,3		278
320		0,4	10,7	61,1	343,3	190

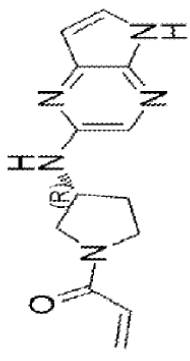
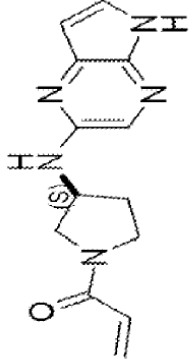
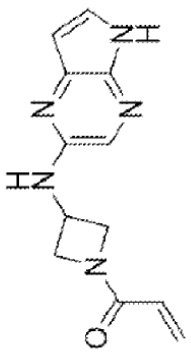
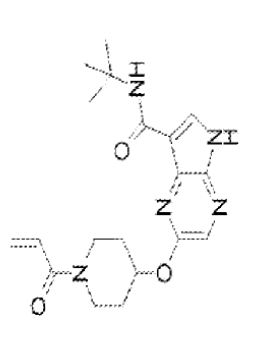
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL-15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL-15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
321		0,9	144,3	414,7		
322		29,4	3440,9			
323		11,9	885,8			
324		37,5	3097,1			

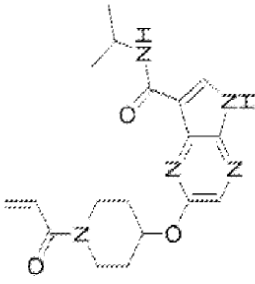
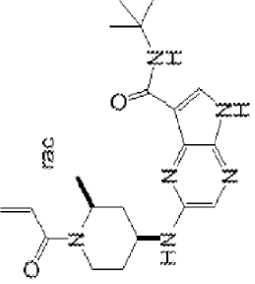
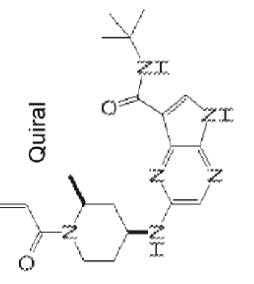
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
325		5	479,8	1555,1		
326		4,9	506,1			
327		6	569,4			
328		1,6	221,9	891,4		

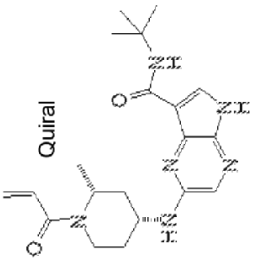
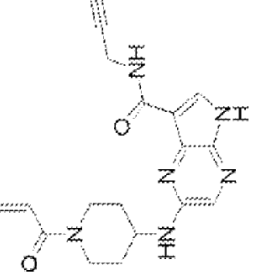
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
335		621,5	>10000.0	>10000.0		
336		30,6	3398,9	>10000.0		
337		1,1	95,6	237	631	81
338		0,4	114,6	479,9	>10000,0	328

(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
339		0,2	17,5	80,6	502,1	227
340		21,1	1394,1			>360,0
341		15,6	1093,3			>360,0

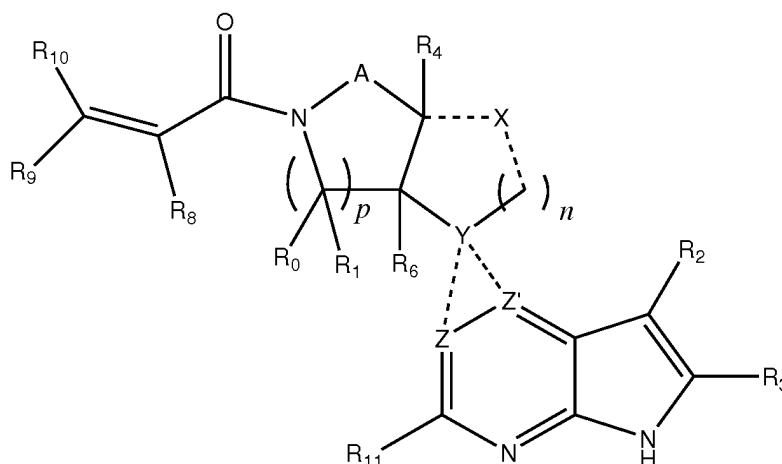
(Continuación)

Ej.	Estructura	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 4 μM)	Cl ₅₀ (nM) de JAK3 (ATP 1 mM)	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de PBMC-pSTAT5	Cl ₅₀ (nM) de IL15 de HWB-pSTAT5	t _{1/2} (min) de la estabilidad de la sangre humana
342	 <p>Quiral</p>	81,1	5970,9			>360,0
343		0,1	3,4	36,8	105,3	>351,0

también Z es C cuando el enlace discontinuo a Z es un enlace sencillo y Z' es N o CR₁₆; o, Z es CR₁₆ o N cuando el enlace discontinuo a Z' es un enlace sencillo y Z' es C; en el que R₁₆ es alquilo C₁-C₄, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo monocíclico o bicíclico, que comprende anillos de 5 y/o 6 miembros, (arilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (heteroarilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (heterocíclico) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)arilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heteroarilo o (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heterocíclico, en el que dicho alquilo está adicionalmente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, metoxi, amino, CF₃ y cicloalquilo C₃-C₆;

X y los enlaces discontinuos de los mismos pueden estar presentes o ausentes, mediante el cual, (a) si X está presente, Y es N y X es O o -(CR_eR_f)_s-, en el que R_e y R_f son independientemente hidrógeno, deuterio, halo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, amino, CF₃, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo monocíclico o bicíclico, que comprende anillos de 5 y/o 6 miembros, (arilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heteroarilo, (heteroarilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada o (heterocíclico) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada y dichos enlaces discontinuos están presentes y son enlaces sencillos, mediante el cual, cuando n es 0 y X es O, dicho O está enlazado a H y dicho enlace discontinuo entre X y -(CH₂)_n- está ausente, y cuando X es -(CR_eR_f)_s-, y X está enlazado directamente a Y; y (b) si X está ausente, dichos enlaces discontinuos están ausentes y n es 0, por lo cual, cuando Y es N, bien (i) dicho átomo de N está sustituido con H, (ii) Z es C, Z' es C o N, el enlace discontinuo a Z es un enlace sencillo, estando ausente el enlace discontinuo a Z', o (iii) Z es C o N, Z' es C, el enlace discontinuo a Z' es un enlace sencillo, estando ausente el enlace discontinuo a Z, en el que dicho Y que es un átomo de N puede, junto con R₂ y los átomos que intervienen entre los mismos, forman un anillo de 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆; y, n, p, q, r y s son independientemente 0, 1 o 2.

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



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un enantiómero o diastereómero del mismo, y en el que

R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo monocíclico o bicíclico, que comprende anillos de 5 y/o 6 miembros, alquilo de cadena lineal o ramificada (arilo) C₁-C₆, (heteroarilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (heterocíclico) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)arilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heteroarilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heterocíclico, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, alcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, perfluoroalcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, aminocarbonilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)aminocarbonilamino, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)aminocarbonilo, -SOR₁₂, -SO₂R₁₂, -NR₁₃SO₂R₁₂, -SO₂NR₁₃R₁₄ y -NR₁₃SO₂NR₁₄R₁₅; en el que dicho alquilo, arilo y heteroarilo está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, metoxi, amino, ciano, alquilamino, dialquilamino, CF₃, aminocarbonilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)aminocarbonilo y cicloalquilo C₃-C₆;

R₃ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, halógeno y ciano;

A es -(CR_aR_b)_q-(CR_cR_d)_r-, en el que R_a, R_b, R_c y R_d se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo monocíclico o bicíclico, que comprende anillos de 5 y/o 6 miembros, alquilarilo, (arilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (heteroarilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, amino, carboxi, aminocarbonilo, (heterocíclico) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)arilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o

ramificada)heteroarilo y (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heterocíclico, en el que dicho alquilo está adicionalmente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, metoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, CF₃ y cicloalquilo C₃-C₆;

R₀, R₁, R₄, R₆, R₈, R₉ y R₁₀ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo monocíclico o bicíclico, que comprende anillos de 5 y/o 6 miembros, (arilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (heteroarilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, heteroarilo, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, amino, carboxi, aminocarbonilo, (heterocíclico) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)arilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heteroarilo y (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heterocíclico, en el que dicho alquilo está adicionalmente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, metoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, CF₃ y cicloalquilo C₃-C₆; en el que, como alternativa, R₀ o R₁ y/o R₆, respectivamente junto con R₄, R_a, R_b, R_c o R_d, pueden formar independientemente un enlace o una cadena de alquilo C₁-C₆ lineal; y/o, como alternativa, R₄, respectivamente junto con R_a, R_b, R_c o R_d, pueden formar independientemente un enlace o una cadena de alquilo C₁-C₆ lineal; y/o, como alternativa, R₈ y R₉ pueden formar juntos un anillo de 3-6 miembros que contiene opcionalmente uno o dos átomos de O o N;

R₁₁ es hidrógeno o deuterio;

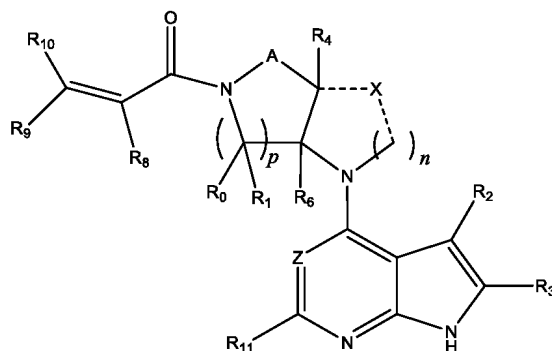
R₁₂, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, arilo C₆-C₁₀, alquilarilo y alquilo de cadena lineal o ramificada (arilo) C₁-C₆;

Y es O o N, en el que cuando Y es O, *n* es 0;

uno y solo uno de los enlaces discontinuos a Z y Z' constituye un enlace sencillo, estando el otro ausente, y también Z es C cuando el enlace discontinuo a Z es un enlace sencillo y Z' es N o CR₁₆; o, Z es CR₁₆ o N cuando el enlace discontinuo a Z' es un enlace sencillo y Z' es C; en el que R₁₆ es alquilo C₁-C₄, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo monocíclico o bicíclico, que comprende anillos de 5 y/o 6 miembros, (arilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (heteroarilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (heterocíclico) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)arilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heteroarilo o (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heterocíclico, en el que dicho alquilo está adicionalmente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, metoxi, amino, CF₃ y cicloalquilo C₃-C₆;

X y los enlaces discontinuos de los mismos pueden estar presentes o ausentes, mediante el cual, (a) si X está presente, Y es N y X es O o -(CR_eR_f)_s, en el que R_e y R_f son independientemente hidrógeno, deuterio, halo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, amino, CF₃, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo monocíclico o bicíclico, que comprende anillos de 5 y/o 6 miembros, (arilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heteroarilo, (heteroarilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada o (heterocíclico) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada y dichos enlaces discontinuos están presentes y son enlaces sencillos, mediante el cual, cuando *n* es 0 y X es O, dicho O está enlazado a H, y dicho enlace discontinuo entre X y -(CH₂)_n- está ausente, y cuando X es -(CR_eR_f)_s, y X está enlazado directamente a Y; y (b) si X está ausente, dichos enlaces discontinuos están ausentes y *n* es 0, por lo cual, cuando Y es N, bien (i) dicho átomo de N está sustituido con H, (ii) Z es C, Z' es C o N, el enlace discontinuo a Z es un enlace sencillo, estando ausente el enlace discontinuo a Z', o (iii) Z es C o N, Z' es C, el enlace discontinuo a Z' es un enlace sencillo, estando ausente el enlace discontinuo a Z, en el que dicho Y que es un átomo de N puede, junto con R₂ y los átomos que intervienen entre los mismos, forman un anillo de 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆; y, *n*, *p*, *q*, *r* y *s* son independientemente 0, 1 o 2.

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



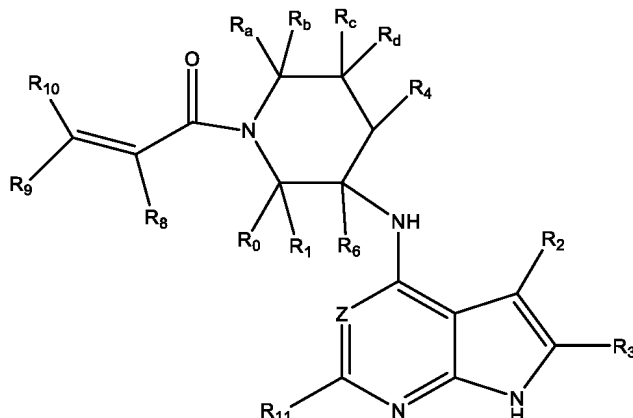
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un enantiómero o diastereómero del mismo, y en el que

R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo monocíclico o bicíclico, que comprende anillos de 5 y/o 6 miembros,

alquilo de cadena lineal o ramificada (arilo) C₁-C₆, (heteroarilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada , (heterocíclico) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)arilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heteroarilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificado)heterocíclico, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, alcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, perfluoroalcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, aminocarbonilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)aminocarbonilamino, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)aminocarbonilo, -SOR₁₂, -SO₂R₁₂, -NR₁₃SO₂R₁₂, -SO₂NR₁₃R₁₄ y -NR₁₃SO₂NR₁₄R₁₅; en el que dicho alquilo, arilo y heteroarilo está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, metoxi, amino, ciano, alquilamino, dialquilamino, CF₃, aminocarbonilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)aminocarbonilo y cicloalquilo C₃-C₆; R₃ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, halógeno y ciano; A es -(CR_aR_b)_q-(CR_cR_d)_r, en el que R_a, R_b, R_c y R_d se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo monocíclico o bicíclico, que comprende anillos de 5 y/o 6 miembros, alquilarilo, (arilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada , (heteroarilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada , halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, amino, carboxi, aminocarbonilo, (heterocíclico) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)arilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heteroarilo y (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heterocíclico, en el que dicho alquilo está adicionalmente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, metoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, CF₃ y cicloalquilo C₃-C₆; R₀, R₁, R₄, R₆, R₈, R₉ y R₁₀ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo monocíclico o bicíclico, que comprende anillos de 5 y/o 6 miembros, (arilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada , (heteroarilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada , heteroarilo, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, amino, carboxi, aminocarbonilo, (heterocíclico) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)arilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heteroarilo y (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heterocíclico, en el que dicho alquilo está adicionalmente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, metoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, CF₃ y cicloalquilo C₃-C₆; en el que, como alternativa, R₀ o R₁ y/o R₆, respectivamente junto con R₄, R_a, R_b, R_c o R_d, pueden formar independientemente un enlace o una cadena de alquilo C₁-C₆ lineal; y/o, como alternativa, R₄, respectivamente junto con R_a, R_b, R_c o R_d, pueden formar independientemente un enlace o una cadena de alquilo C₁-C₆ lineal; y/o, como alternativa, R₈ y R₉ pueden formar juntos un anillo de 3-6 miembros que contiene opcionalmente uno o dos átomos de O o N; R₁₁ es hidrógeno o deuterio; R₁₂, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, arilo C₆-C₁₀, alquilarilo y alquilo de cadena lineal o ramificada (arilo) C₁-C₆; Z es CR₁₆ o N, en el que R₁₆ es alquilo C₁-C₄, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo monocíclico o bicíclico, que comprende anillos de 5 y/o 6 miembros, (arilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada , (heteroarilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada , (heterocíclico) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)arilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heteroarilo o (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heterocíclico, en el que dicho alquilo está adicionalmente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, metoxi, amino, CF₃ y cicloalquilo C₃-C₆; X y los enlaces discontinuos de los mismos pueden estar presentes o ausentes, mediante el cual, (a) si X está presente, X es O o -(CR_eR_f)_s, en el que R_e y R_f son independientemente hidrógeno, deuterio, halo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, amino, CF₃, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo monocíclico o bicíclico, que comprende anillos de 5 y/o 6 miembros, (arilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada , (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heteroarilo, (heteroarilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada o (heterocíclico) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada y dichos enlaces discontinuos están presentes y son enlaces sencillos, mediante el cual, cuando n es 0 y X es O, dicho O está enlazado a H y dicho enlace discontinuo entre X y -(CH₂)_n- está ausente; y (b) si X está ausente, dichos enlaces discontinuos están ausentes y n es 0, por lo cual bien (i) el átomo de N adyacente está sustituido con H, o (ii) dicho átomo de N puede, junto con R₂ y los átomos que intervienen entre los mismos, forman un anillo de 6 miembros sustituido con alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada o cicloalquilo C₃-C₆; y, n, p, q, r y s son independientemente 0, 1 o 2.

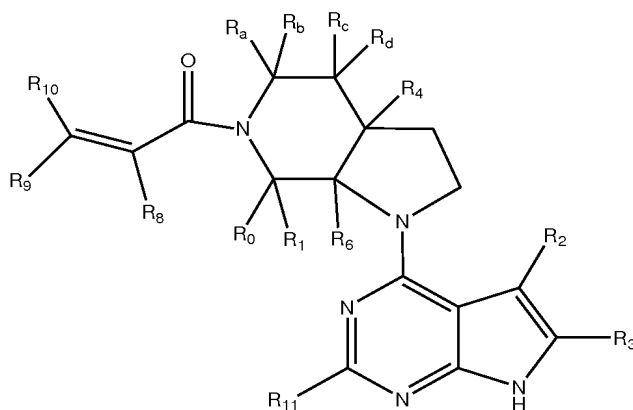
4. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura:

5. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura:



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un enantiómero o diastereómero del mismo, y en el que

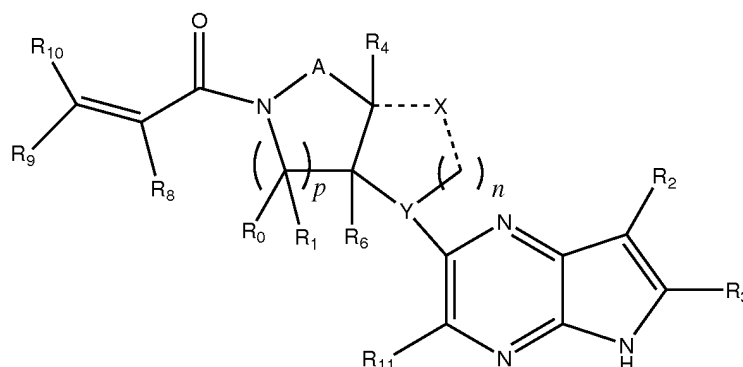
- 5 R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo monocíclico o bicíclico, que comprende anillos de 5 y/o 6 miembros, alquilo de cadena lineal o ramificada (arilo) C₁-C₆, (heteroarilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (heterocíclico) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)arilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heteroarilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heterocíclico, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, alcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, perfluoroalcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, aminocarbonilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)aminocarbonilamino, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)aminocarbonilo, -SOR₁₂, -SO₂R₁₂, -NR₁₃SO₂R₁₂, -SO₂NR₁₃R₁₄ y -NR₁₃SO₂NR₁₄R₁₅; en el que dicho alquilo, arilo y heteroarilo está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, metoxi, amino, ciano, alquilamino, dialquilamino, CF₃, aminocarbonilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)aminocarbonilo y cicloalquilo C₃-C₆;
- 10 R₃ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, halógeno y ciano;
- 15 R_a, R_b, R_c y R_d se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, arilo, alquilarilo, (arilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, alquilo de cadena lineal o ramificada (heteroarilo) C₁-C₆, heteroarilo, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, amino, carboxi, aminocarbonilo, (heterocíclico) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)arilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heteroarilo y (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heterocíclico, en el que dicho alquilo está adicionalmente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, metoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, CF₃ y cicloalquilo C₃-C₆;
- 20 R₀, R₁, R₄, R₆, R₈, R₉ y R₁₀ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo monocíclico o bicíclico, que comprende anillos de 5 y/o 6 miembros, (arilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (heteroarilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, heteroarilo, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, amino, carboxi, aminocarbonilo, (heterocíclico) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)arilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heteroarilo y (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heterocíclico, en el que dicho alquilo está adicionalmente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, metoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, CF₃ y cicloalquilo C₃-C₆; en el que, como alternativa, R₀ o R₁ y/o R₆, respectivamente junto con bien R₄, R_a, R_b, R_c o R_d, pueden formar independientemente un enlace o una cadena de alquilo C₁-C₆ lineal; y/o, como alternativa, R₄, respectivamente junto con bien R_a, R_b, R_c o R_d, pueden formar independientemente un enlace o una cadena de alquilo C₁-C₆ lineal; y/o, como alternativa, R₈ y R₉ pueden formar juntos un anillo de 3-6 miembros que contiene opcionalmente uno o dos átomos de O o N;
- 30 Z es CR₁₆ o N, en el que R₁₆ es alquilo C₁-C₄, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo monocíclico o bicíclico, que comprende anillos de 5 y/o 6 miembros, (arilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (heteroarilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (heterocíclico) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)arilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heteroarilo o (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heterocíclico, en el que dicho alquilo está adicionalmente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, metoxi, amino, CF₃ y cicloalquilo C₃-C₆;
- 35 R₁₁ es hidrógeno o deuterio; y,
- 40 R₁₂, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, arilo C₆-C₁₀, alquilarilo y alquilo de cadena lineal o ramificada (arilo) C₁-C₆.



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un enantiómero o diastereómero del mismo, y en el que

- 5 R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo monocíclico o bicíclico, que comprende anillos de 5 y/o 6 miembros, alquilo de cadena lineal o ramificada (arilo) C₁-C₆, (heteroarilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (heterocíclico) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)arilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heteroarilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heterocíclico, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, alcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, perfluoroalcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, aminocarbonilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)aminocarbonilamino, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)aminocarbonilo, -SOR₁₂, -SO₂R₁₂, -NR₁₃SO₂R₁₂, -SO₂NR₁₃R₁₄ y -NR₁₃SO₂NR₁₄R₁₅; en el que dicho alquilo, arilo y heteroarilo está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, metoxi, amino, ciano, alquilamino, dialquilamino, CF₃, aminocarbonilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)aminocarbonilo y cicloalquilo C₃-C₆;
- 10 R₃ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, halógeno y ciano;
- 15 R_a, R_b, R_c y R_d se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, arilo, alquilarilo, (arilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, alquilo de cadena lineal o ramificada (heteroarilo) C₁-C₆, heteroarilo, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, amino, carboxi, aminocarbonilo, (heterocíclico) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)arilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heteroarilo y (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heterocíclico, en el que dicho alquilo está adicionalmente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, metoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, CF₃ y cicloalquilo C₃-C₆;
- 20 R₀, R₁, R₄, R₆, R₈, R₉ y R₁₀ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo monocíclico o bicíclico, que comprende anillos de 5 y/o 6 miembros, (arilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (heteroarilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, heteroarilo, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, amino, carboxi, aminocarbonilo, (heterocíclico) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)arilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heteroarilo y (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heterocíclico, en el que dicho alquilo está adicionalmente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, metoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, CF₃ y cicloalquilo C₃-C₆; en el que, como alternativa, R₀ o R₁ y/o R₆, respectivamente junto con bien R₄, R_a, R_b, R_c o R_d, pueden formar independientemente un enlace o una cadena de alquilo C₁-C₆ lineal; y/o, como alternativa, R₄, respectivamente junto con bien R_a, R_b, R_c o R_d, pueden formar independientemente un enlace o una cadena de alquilo C₁-C₆ lineal; y/o, como alternativa, R₈ y R₉ pueden formar juntos un anillo de 3-6 miembros que contiene opcionalmente uno o dos átomos de O o N;
- 25 R₁₁ es hidrógeno o deuterio; y,
- 30 R₁₂, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, arilo C₆-C₁₀, alquilarilo y alquilo de cadena lineal o ramificada (arilo) C₁-C₆.

8. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura:



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un enantiómero o diastereómero del mismo, y en el que

5 R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo monocíclico o bicíclico, que comprende anillos de 5 y/o 6 miembros, alquilo de cadena lineal o ramificada (arilo) C₁-C₆, (heteroarilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (heterocíclico) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)arilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heteroarilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificado)heterocíclico, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, alcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, perfluoroalcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, aminocarbonilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)aminocarbonilamino, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)aminocarbonilo, -SOR₁₂, -SO₂R₁₂, -NR₁₃SO₂R₁₂, -SO₂NR₁₃R₁₄ y -NR₁₃SO₂NR₁₄R₁₅; en el que dicho alquilo, arilo y heteroarilo está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, metoxi, amino, ciano, alquilamino, dialquilamino, CF₃, aminocarbonilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)aminocarbonilo y cicloalquilo C₃-C₆;

10 R₃ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, halógeno y ciano;

15 A es -(CR_aR_b)_q-(CR_cR_d)_r, en el que R_a, R_b, R_c y R_d se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo monocíclico o bicíclico, que comprende anillos de 5 y/o 6 miembros, alquilarilo, (arilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (heteroarilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, amino, carboxi, aminocarbonilo, (heterocíclico) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)arilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heteroarilo y (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heterocíclico, en el que dicho alquilo está adicionalmente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, metoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, CF₃ y cicloalquilo C₃-C₆;

20 R_a, R_b, R_c y R_d se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, arilo, alquilarilo, (arilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, alquilo de cadena lineal o ramificada (heteroarilo) C₁-C₆, heteroarilo, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, amino, carboxi, aminocarbonilo, (heterocíclico) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)arilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heteroarilo y (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heterocíclico, en el que dicho alquilo además se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, metoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, CF₃ y cicloalquilo C₃-C₆, en el que dicho alquilo está adicionalmente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, metoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, CF₃ y cicloalquilo C₃-C₆;

25 R₀, R₁, R₄, R₆, R₈, R₉ y R₁₀ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo monocíclico o bicíclico, que comprende anillos de 5 y/o 6 miembros, (arilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (heteroarilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, heteroarilo, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, amino, carboxi, aminocarbonilo, (heterocíclico) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)arilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heteroarilo y (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heterocíclico, en el que dicho alquilo está adicionalmente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, metoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, CF₃ y cicloalquilo C₃-C₆; en el que, como alternativa, R₀ o R₁ y/o R₆, respectivamente junto con bien R₄, R_a, R_b, R_c o R_d, pueden formar independientemente un enlace o una cadena de alquilo C₁-C₆ lineal; y/o, como alternativa, R₄, respectivamente junto con bien R_a, R_b, R_c o R_d, pueden formar independientemente un enlace o una cadena de alquilo C₁-C₆ lineal; y/o, como alternativa, R₈ y R₉ pueden formar juntos un anillo de 3-6 miembros que contiene opcionalmente uno o dos átomos de O o N; y,

30 R₁₁ es hidrógeno o deuterio;

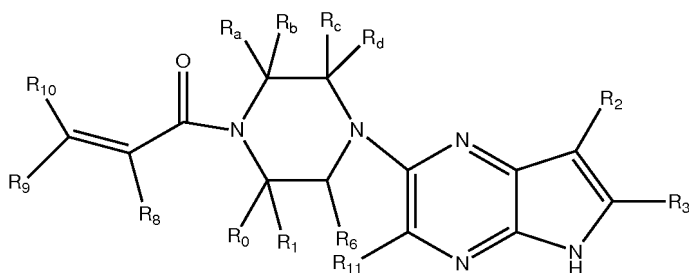
35 Y es O o N, en el que cuando Y es O, n es 0;

40 R₁₂, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-

C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, arilo C₆-C₁₀, alquilarilo y alquilo de cadena lineal o ramificada (arilo) C₁-C₆;

X y los enlaces discontinuos de los mismos pueden estar presentes o ausentes, mediante el cual, (a) si X está presente, Y es N y X es O o $-(CR_eR_f)_s-$, en el que R_e y R_f son independientemente hidrógeno, deuterio, halo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, amino, CF₃, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo monocíclico o bicíclico, que comprende anillos de 5 y/o 6 miembros, (arilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heteroarilo, (heteroarilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada o (heterocíclico) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada y dichos enlaces discontinuos están presentes y son enlaces sencillos, mediante el cual, cuando n es 0 y X es O, dicho O está enlazado a H y dicho enlace discontinuo entre X y $-(CH_2)_n-$ está ausente, y cuando X es $-(CR_eR_f)_s-$, y X está enlazado directamente a Y; y (b) si X está ausente, dichos enlaces discontinuos están ausentes y n es 0, por lo cual, cuando Y es N, (i) dicho átomo de N está sustituido con H o (ii) dicho átomo de N puede, junto con R₂ y los átomos que intervienen entre los mismos, forman un anillo de 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada o cicloalquilo C₃-C₆; y, n, p, q, r y s son independientemente 0, 1 o 2.

9. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y en el que

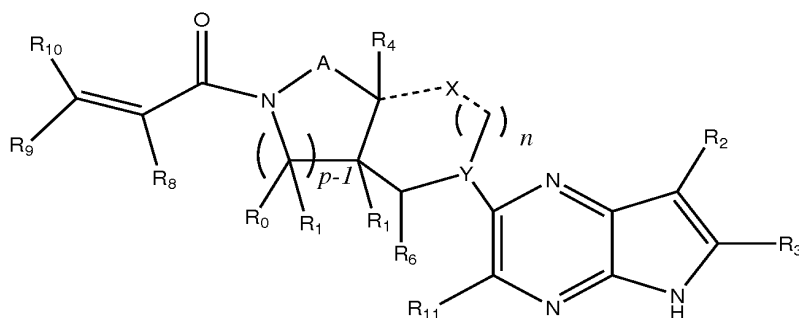
R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo monocíclico o bicíclico, que comprende anillos de 5 y/o 6 miembros, alquilo de cadena lineal o ramificada (arilo) C₁-C₆, (heteroarilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (heterocíclico) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)arilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heteroarilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heterocíclico, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, alcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, perfluoroalcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, aminocarbonilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)aminocarbonilamino, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)aminocarbonilo, -SOR₁₂, -SO₂R₁₂, -NR₁₃SO₂R₁₂, -SO₂NR₁₃R₁₄ y -NR₁₃SO₂NR₁₄R₁₅; en el que dicho alquilo, arilo y heteroarilo está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, metoxi, amino, ciano, alquilamino, dialquilamino, CF₃, aminocarbonilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)aminocarbonilo y cicloalquilo C₃-C₆;

R₃ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, halógeno y ciano;

R₀, R₁, R₆, R₈, R₉ y R₁₀ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo monocíclico o bicíclico, que comprende anillos de 5 y/o 6 miembros, (arilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (heteroarilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, heteroarilo, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, amino, carboxi, aminocarbonilo, (heterocíclico) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)arilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heteroarilo y (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heterocíclico, en el que dicho alquilo está adicionalmente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, metoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, CF₃ y cicloalquilo C₃-C₆; en el que, como alternativa, R₀ o R₁ y/o R₆, respectivamente junto con bien R_a, R_b, R_c o R_d, pueden formar independientemente un enlace o una cadena de alquilo C₁-C₆ lineal; y/o, como alternativa, R₄, respectivamente junto con bien R_a, R_b, R_c o R_d, pueden formar independientemente un enlace o una cadena de alquilo C₁-C₆ lineal; y/o, como alternativa, R₈ y R₉ pueden formar juntos un anillo de 3-6 miembros que contiene opcionalmente uno o dos átomos de O o N; R₁₁ es hidrógeno o deuterio; y,

R₁₂, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, arilo C₆-C₁₀, alquilarilo y alquilo de cadena lineal o ramificada (arilo) C₁-C₆.

10. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura:



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un enantiómero o diastereómero del mismo, y en el que

- 5 R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo monocíclico o bicíclico, que comprende anillos de 5 y/o 6 miembros, alquilo de cadena lineal o ramificada (arilo) C₁-C₆, (heteroarilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (heterocíclico) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)arilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heteroarilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heterocíclico, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, alcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, perfluoroalcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, aminocarbonilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)aminocarbonilamino, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)aminocarbonilo, -SOR₁₂, -SO₂R₁₂, -NR₁₃SO₂R₁₂, -SO₂NR₁₃R₁₄ y -NR₁₃SO₂NR₁₄R₁₅; en el que dicho alquilo, arilo y heteroarilo está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, metoxi, amino, ciano, alquilamino, dialquilamino, CF₃, aminocarbonilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)aminocarbonilo y cicloalquilo C₃-C₆;
- 10 R₃ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, halógeno y ciano;
- 15 A es -(CR_aR_b)_q-(CR_cR_d)_r, en el que R_a, R_b, R_c y R_d se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo monocíclico o bicíclico, que comprende anillos de 5 y/o 6 miembros, alquilarilo, (arilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (heteroarilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, amino, carboxi, aminocarbonilo, (heterocíclico) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)arilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heteroarilo y (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heterocíclico, en el que dicho alquilo está adicionalmente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, metoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, CF₃ y cicloalquilo C₃-C₆;
- 20 R_a, R_b, R_c y R_d se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, arilo, alquilarilo, (arilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, alquilo de cadena lineal o ramificada (heteroarilo) C₁-C₆, heteroarilo, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, amino, carboxi, aminocarbonilo, (heterocíclico) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)arilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heteroarilo y (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heterocíclico, en el que dicho alquilo además se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, metoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, CF₃ y cicloalquilo C₃-C₆, en el que dicho alquilo está adicionalmente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, metoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, CF₃ y cicloalquilo C₃-C₆;
- 25 R₀, R₁, R₄, R₆, R₈, R₉ y R₁₀ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo monocíclico o bicíclico, que comprende anillos de 5 y/o 6 miembros, (arilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (heteroarilo) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, heteroarilo, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, amino, carboxi, aminocarbonilo, (heterocíclico) alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)arilo, (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heteroarilo y (alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada)heterocíclico, en el que dicho alquilo está adicionalmente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, metoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, CF₃ y cicloalquilo C₃-C₆; en el que, como alternativa, R₀ o R₁ y/o R₆, respectivamente junto con bien R₄, R_a, R_b, R_c o R_d, pueden formar independientemente un enlace o una cadena de alquilo C₁-C₆ lineal; y/o, como alternativa, R₄, respectivamente junto con bien R_a, R_b, R_c o R_d, pueden formar independientemente un enlace o una cadena de alquilo C₁-C₆ lineal; y/o, como alternativa, R₈ y R₉ pueden formar juntos un anillo de 3-6 miembros que contiene opcionalmente uno o dos átomos de O o N; y,
- 30 R₁₁ es hidrógeno o deuterio;
- 35 Y es O o N, en el que cuando Y es O, n es 0;
- 40 R₁₂, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, arilo C₆-C₁₀, alquilarilo y alquilo de cadena lineal o ramificada (arilo) C₁-C₆;
- 45
- 50

X y los enlaces discontinuos de los mismos pueden estar presentes o ausentes, mediante el cual, (a) si X está presente, Y es N y X es O o $-(CR_eR_f)_s$, en el que R_e y R_f son independientemente hidrógeno, deuterio, halo, hidroxilo, alcoxi C_1-C_4 , amino, CF_3 , alquilo de cadena lineal o ramificada C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo C_6-C_{10} , heteroarilo monocíclico o bicíclico, que comprende anillos de 5 y/o 6 miembros, (arilo) alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada, (alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada)heteroarilo, (heteroarilo) alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada o (heterocíclico) alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada y dichos enlaces discontinuos están presentes y son enlaces sencillos, mediante el cual, cuando n es 0 y X es O, dicho O está enlazado a H y dicho enlace discontinuo entre X y $-(CH_2)_n$ está ausente, y cuando X es $-(CR_eR_f)_s$, y X está enlazado directamente a Y; y (b) si X está ausente, dichos enlaces discontinuos están ausentes y n es 0, por lo cual, cuando Y es N, (i) dicho átomo de N está sustituido con H o (ii) dicho átomo de N puede, junto con R_2 y los átomos que intervienen entre los mismos, forman un anillo de 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada o cicloalquilo C_3-C_6 ; y, n , p , q , r y s son independientemente 0, 1 o 2.

11. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:

15 2-(1-acriloilpiperidin-4-ilamino)-N-isopropil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida;
N-isopropil-2-(3-(N-metilacrilamido)azetidín-1-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida;
2-((3R,4R)-1-acriloil-3-hidroxipiperidin-4-ilamino)-N-isopropil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida;
(S)-2-(1-acriloilpirrolidin-3-ilamino)-N-isopropil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida;
20 2-((1R,3R)-3-acrilamidociclobutilamino)-N-isopropil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida;
y,
(S)-2-((1-acriloilpirrolidin-3-il)metilamino)-N-isopropil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida;
(R)-4-(1-acriloilpiperidin-3-ilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonitrilo;
(R)-4-(1-acriloilpiperidin-3-ilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonitrilo;
25 (R)-1-(3-(5-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-((2S,5R)-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-((3R,5S)-3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-5-hidroxipiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(R)-1-(3-(5-(2-metoxietil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-(hidroximetil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
30 1-((3R,5S)-3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-5-fluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-((3R,4S)-3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-((3S,4R)-3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-fluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-((2S,5R)-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-etilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(R)-1-(3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
35 1-((3aS,7aS)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)tetrahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-6(2H,7H,7aH)-il)prop-2-en-1-ona;
(R)-1-(3-(3-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-((1R,2R,5R)-2-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)prop-2-en-1-ona;
1-((2R,5R)-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-(hidroximetil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-((3R,5R)-3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-5-fluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
40 (R)-1-(3-(5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-((3R,5S)-3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-5-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-((2S,5R)-5-(5-(2-metoxietil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-((3R,5S)-3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-5-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-((3R,4S)-3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
45 (R)-1-(3-(5-etil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(R)-1-(3-(5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(R)-4-(1-acriloilpiperidin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo; y,
(3R,5R)-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-1-acriloilpiperidin-3-carbonitrilo; o, una sal farmacéuticamente
aceptable del mismo.

50 12. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

2-(1-acriloilpiperidin-4-ilamino)-N-isopropil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida;
N-isopropil-2-(3-(N-metilacrilamido)azetidín-1-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida;
2-((3R,4R)-1-acriloil-3-hidroxipiperidin-4-ilamino)-N-isopropil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida;
(S)-2-(1-acriloilpirrolidin-3-ilamino)-N-isopropil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida;
55 (S)-2-((1-acriloilpirrolidin-2-il)metilamino)-N-isopropil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida;
1-((3aS,7aS)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)tetrahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-6(2H,7H,7aH)-il)prop-2-en-1-ona;
1-((1R,2R,5R)-2-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)prop-2-en-1-ona;
1-((3R,4S)-3-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-((2S,5R)-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona; y,
60 (R)-4-(1-acriloilpiperidin-3-ilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonitrilo; o, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Una composición farmacéutica o veterinaria que comprende un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

14. Una composición que comprende un compuesto de la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento o prevención de un trastorno o afección seleccionado entre artritis reumatoide, miositis, vasculitis, pénfigo, penfigoide buloso, enfermedad intestinal inflamatoria incluyendo la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, enfermedad celíaca, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, o mastocitosis, enfermedad de Alzheimer, lupus, nefritis, lupus eritematoso sistémico, psoriasis, dermatitis con eccema, prurito u otras afecciones pruríticas, vitiligo, alopecia, trastornos tiroideos autoinmunitarios, esclerosis múltiple, trastorno depresivo mayor, alergia, asma, enfermedad de Sjögren, síndrome de Reiter, polimiositis-dermatomiositis, esclerosis sistémica, poliarteritis nodosa, síndrome del ojo seco, tiroiditis de Hashimoto, anemia hemolítica autoinmune, gastritis atrófica autoinmunitaria o anemia perniciosa, encefalomiелitis autoinmunitaria, orquitis autoinmunitaria, enfermedad de Goodpasture, trombocitopenia autoinmunitaria, oftalmía simpática, miastenia grave, enfermedad de Graves, cirrosis biliar primaria, hepatitis agresiva crónica, glomerulopatía membranosa, rechazo al trasplante de órgano, enfermedad de injerto contra hospedador, rechazo de trasplante de órganos y células, tal como médula ísea, cartílago, córnea, corazón, disco intervertebral, islote, riñón, extremidades, hígado, pulmón, músculo, mioblasto, nervio, páncreas, piel, intestino delgado o tráquea o un xenotrasplante, incluyendo el síndrome de Cogan, espondilitis anquilosante, granulomatosis de Wegener, alopecia autoinmunitaria, diabetes de aparición juvenil o de tipo I y complicaciones de diabetes, o tiroiditis, trastorno pulmonar obstructivo crónico, enfermedad respiratoria aguda, caquexia, cáncer, incluyendo cáncer del tracto alimentario/gastrointestinal, cáncer de colon, cáncer de hígado, cáncer de piel, incluyendo tumor mastocítico y carcinoma de células escamosas, cáncer de mama y mamario, cáncer de ovario, cáncer de próstata, leucemia, leucemia de linfocitos T adultos similares a linfocitos B activados, linfoma difuso de linfocitos B grandes, cáncer de riñón, cáncer de pulmón, cáncer de músculo, cáncer de huesos, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, melanoma, incluyendo melanoma oral y metastásico, choque séptico por sarcoma de Kaposi, disfunción cardiopulmonar, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T, mieloma múltiple, trastornos mieloproliferativos, retinopatía diabética proliferativa o trastornos asociados con la angiogénesis, incluyendo tumores sólidos, cáncer de páncreas, tumores cerebrales, gliomas que incluyen astrocitoma, oligodendroglioma y glioblastoma, trauma agudo del SNC incluyendo daño cerebral, encefalitis, accidente cerebrovascular, epilepsia, ataques, neuroinflamación crónica asociada con la neurodegeneración incluyendo la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, isquemia cerebral, demencia del lóbulo frontotemporal, y con trastornos neuropsiquiátricos incluyendo esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión resistente al tratamiento, trastorno de estrés postraumático, ansiedad y encefalopatías mediadas por autoanticuerpos, retinopatías, trastornos o afecciones incluyendo enfermedades autoinmunitarias del ojo, queratoconjuntivitis, conjuntivitis vernal, uveítis, incluyendo uveítis asociada con la enfermedad de Behcet y la uveítis inducida por lentillas, queratitis, queratitis herpética, queratitis cónica, distrofia epitelial de la córnea, queratoleucoma, pénfigo ocular, úlcera de Mooren, escleritis, oftalmopatía de Grave, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, queratoconjuntivitis seca (ojo seco), flictenula, iridociclitis, sarcoidosis, oftalmopatía endocrina, oftalmítis simpática, conjuntivitis alérgica y neovascularización ocular.

15. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o la prevención de enfermedad inflamatoria del intestino.

16. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que la enfermedad inflamatoria del intestino es la enfermedad de Crohn.

17. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que la enfermedad inflamatoria del intestino es colitis ulcerosa.

18. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 14 en la que el trastorno o afección es artritis reumatoide.

19. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en la que el trastorno o afección es alopecia.

20. El compuesto de la reivindicación 1, que es 1-((2S,5R)-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

21. El compuesto de la reivindicación 20 que es

