

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 681 799**

51 Int. Cl.:

C07D 473/16 (2006.01)

C07D 473/18 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/522 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.11.2014 PCT/IB2014/065935**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.05.2015 WO15075598**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.11.2014 E 14806447 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.06.2018 EP 3071570**

54 Título: **Derivados de purina 2,6-sustituídos y su uso en el tratamiento de trastornos proliferativos**

30 Prioridad:

21.11.2013 US 201361907322 P

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

17.09.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BEHENNA, DOUGLAS CARL;
CHENG, HENGMIAO;
CHO-SCHULTZ, SUJIN;
JOHNSON JR., THEODORE OTTO;
KATH, JOHN CHARLES;
NAGATA, ASAKO;
NAIR, SAJIV KRISHNAN y
PLANKEN, SIMON PAUL**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 681 799 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de purina 2,6-sustituídos y su uso en el tratamiento de trastornos proliferativos

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

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

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

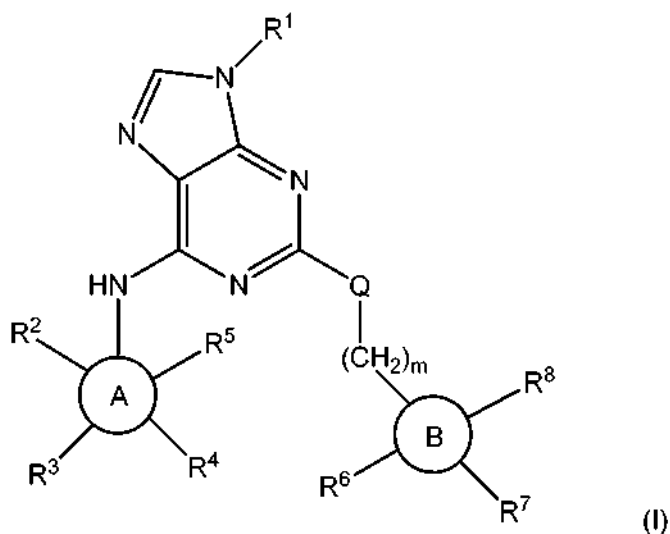
El documento WO2013/042006 desvela pirrolopirimidinas y purinas como inhibidores de T790M EGFR.

Por lo tanto, existe una necesidad de compuestos que inhiben T790M EGFR.

Donde se especifica, ciertas realizaciones descritas a continuación se refieren a compuestos de la presente invención.

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

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



en la que

- R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, o heteroarilo de 4-6 miembros, en la que el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, y alcoxi C₁-C₃, además en la que el cicloalquilo C₃-C₆, el heterocicloalquilo de 4-6 miembros, y el heteroarilo de 4-6 miembros están, cada uno

de ellos, independientemente opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₃, hidroxilo, y alcoxi C₁-C₃; el anillo A es arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5-12 miembros;

5 cada uno de R² y R⁵ independientemente está ausente o es, hidrógeno, halógeno, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, -N(R¹⁰)(R¹¹), cicloalquilo C₃-C₅, o heterocicloalquilo de 4-6 miembros, en la que el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, y -N(R¹²)(R¹³);

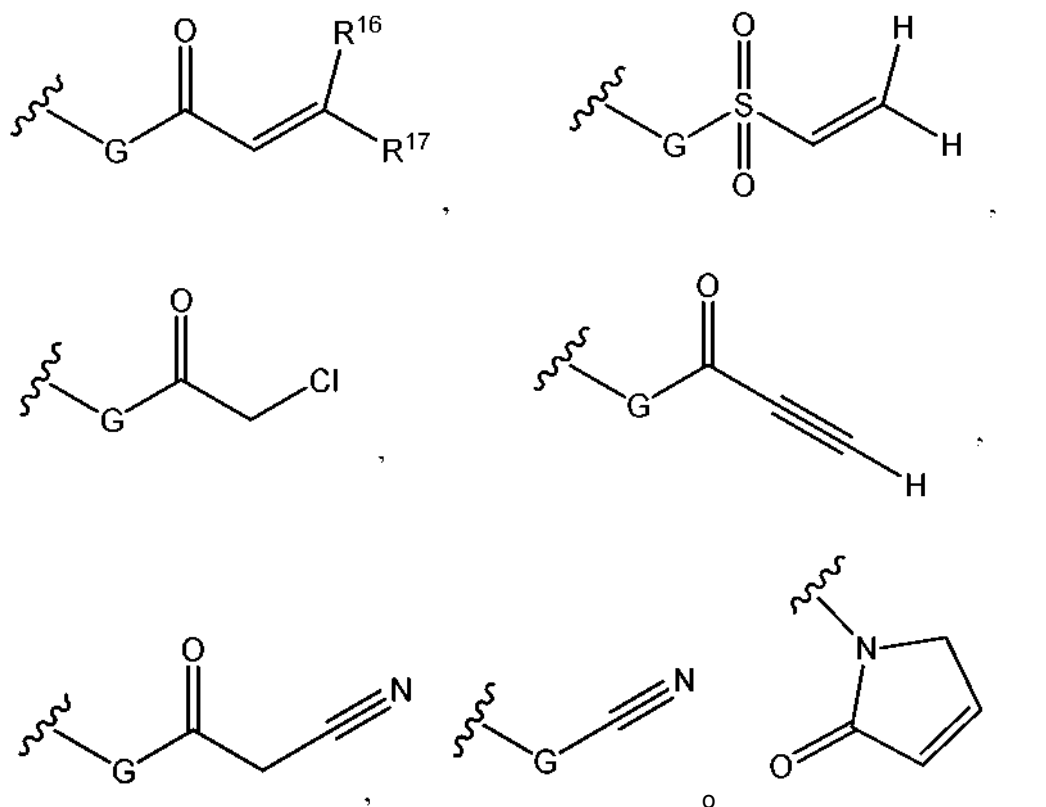
10 R³ está ausente o es, hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alquino C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, o heterocicloalquilo de 3-7 miembros, en la que el alquilo C₁-C₆ y el alcoxi C₁-C₆ están, cada uno de ellos, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos R¹⁴, y además en la que el cicloalquilo C₃-C₇ y el heterocicloalquilo de 3-7 miembros están, cada uno de ellos, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos R¹⁵;

15 R⁴ está ausente o es, hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, o cicloalquilo C₃-C₆, en el que R² y R³ o R³ y R⁴ se pueden combinar para formar un anillo de cicloalquilo C₅-C₇ o un anillo de heterocicloalquilo de 5-7 miembros, además, en la que el anillo de cicloalquilo C₅-C₇ y el anillo de heterocicloalquilo de 5-7 miembros están, cada uno de ellos, independientemente opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos R¹⁴;

Q está ausente, o es O, S o NR⁹;

20 el anillo B está ausente o es, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 3-10 miembros, arilo C₆-C₁₀, o heteroarilo de 5-12 miembros; cada uno de R⁶ y R⁸ independientemente está ausente o es, hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, o cicloalquilo C₃-C₅, en la que el alquilo C₁-C₃ está opcionalmente sustituido con hidroxilo, difluorometilo, trifluorometilo, alcoxi C₁-C₃, o cicloalquilo C₃-C₅;

R⁷ es



25 G está ausente cuando el punto de unión de R⁷ en el anillo B es un átomo de nitrógeno, y G es -NR¹⁸- cuando el anillo B está ausente o cuando el punto de unión de R⁷ en el anillo B es un átomo de carbono;

R⁹, R¹² y R¹³ son, cada uno de ellos independientemente, hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

30 R¹⁰ y R¹¹ son, cada uno de ellos independientemente, hidrógeno o alquilo C₁-C₆; o R¹⁰ y R¹¹ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se pueden combinar para formar un anillo de heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cuando R¹⁰ y R¹¹ son, cada uno de ellos, alquilo C₁-C₃, en la que el anillo de heterocicloalquilo de 4-7 miembros formado está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos R¹⁵;

cada R¹⁴ es independientemente halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, -N(R¹⁹)(R²⁰), -CON(R²¹)(R²²), o heterocicloalquilo de 3-7 miembros, en la que el heterocicloalquilo de 3-7 miembros está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos R¹⁵;

35 cada R¹⁵ es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₃, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, -NH₂, -NHCH₃, o -N(CH₃)₂;

cada uno de R¹⁶ y R¹⁷ son, independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆, en la que el alquilo C₁-C₆ está

opcionalmente sustituido con $-N(R^{23})(R^{24})$,
 con la condición de que R^{16} y R^{17} pueden formar un anillo de cicloalquilo C_3-C_5 ;
 R^{18} es hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;
 cada R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , y R^{24} es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; y
 m es 0, 1 o 2, con la condición de que cuando el anillo B está ausente, m es 2; o

- 5 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 es alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 , en la que el alquilo C_1-C_6 está opcionalmente sustituido con hidroxilo, además en la que el cicloalquilo C_3-C_6 está opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_3 .
- 10 Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 es metilo, etilo, isopropilo, o terc-butilo.
- Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 es ciclobutilo opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_3 .
- 15 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^2 es hidrógeno, metilo, difluorometilo, o metoxi.
- Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^2 es hidrógeno o metilo.
- Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^5 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , o alcoxi C_1-C_6 .
- 20 Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^5 es hidrógeno, metilo, o metoxi.
- Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 y R^5 son hidrógeno.
- 25 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^3 es alquilo C_1-C_6 o heterocicloalquilo de 3-7 miembros, en la que el alquilo C_1-C_6 está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^{14} , además en la que el heterocicloalquilo de 3-7 miembros está opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_3 .
- Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^3 es azetidina, pirrolidina, o piperidina, en la que la azetidina, la pirrolidina, y la piperidina están cada una de ellas, opcionalmente sustituidas con alquilo C_1-C_3 .
- 30 Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^3 es metilo.
- Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^3 es heterocicloalquilo de 3-7 miembros, en la que el heterocicloalquilo de 3-7 miembros está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos R^{15} .
- 35 Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^3 es piperidina opcionalmente sustituida con alquilo C_1-C_3 .
- Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^3 es piperazina opcionalmente sustituida con alquilo C_1-C_3 .
- 40 Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^3 es piperazina opcionalmente sustituida con metilo.
- Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^3 es 4-metilpiperazina.
- 45 Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^2 es hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alquilo C_1-C_6 , o alcoxi C_1-C_6 .
- Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^2 es hidrógeno, flúor, trifluorometilo, metilo, o metoxi.
- Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^2 es hidrógeno.

Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^4 es hidrógeno.

Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^4 es hidrógeno, halógeno, o alquilo C_1-C_3 .

- 5 Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Q está ausente.

Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Q es O.

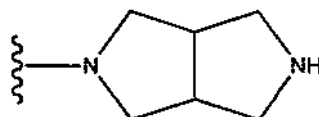
- 10 Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Q es NR^9 .

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que m es 0.

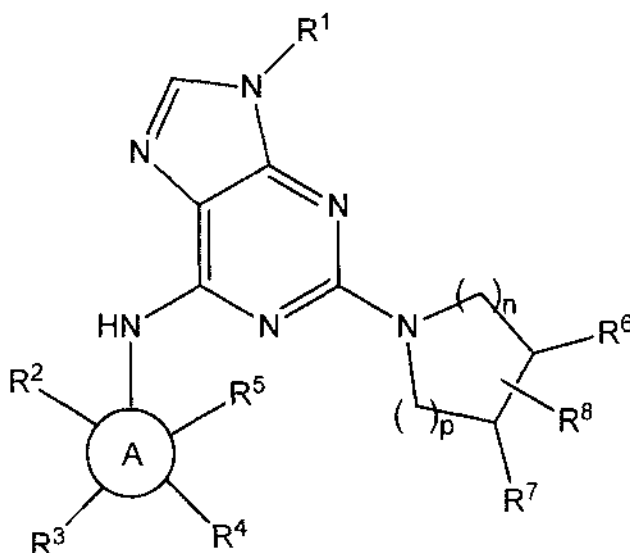
Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que m es 1.

- 15 Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que el anillo B es un heterocicloalquilo de 3-10 miembros.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que el anillo B es



- 20 La invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, es decir



(Ia)

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 0.

- 25 Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 1.

Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que p es 1.

- 30 Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 1 y p es 1.

Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de R⁶ y R⁸ es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, o alcoxi C₁-C₃.

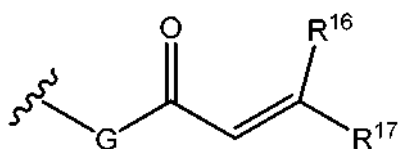
Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁶ es hidrógeno, flúor, metilo, o metoxi.

- 5 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁶ es flúor.

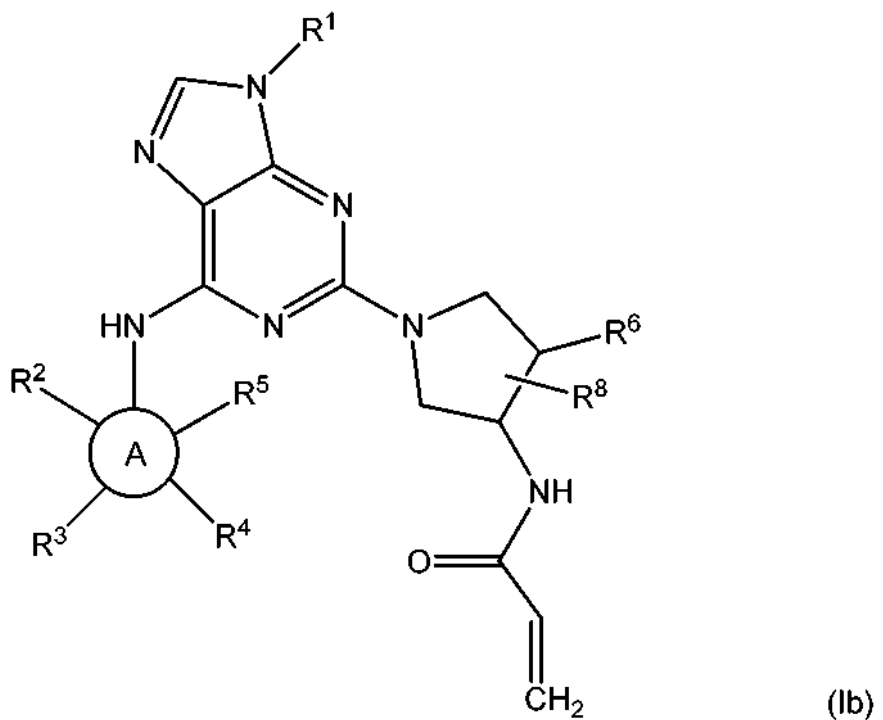
Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁸ es hidrógeno, flúor, o metilo.

- 10 Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁸ es metilo.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁷ es



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



Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de R⁶ y R⁸ es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, o alcoxi C₁-C₃.

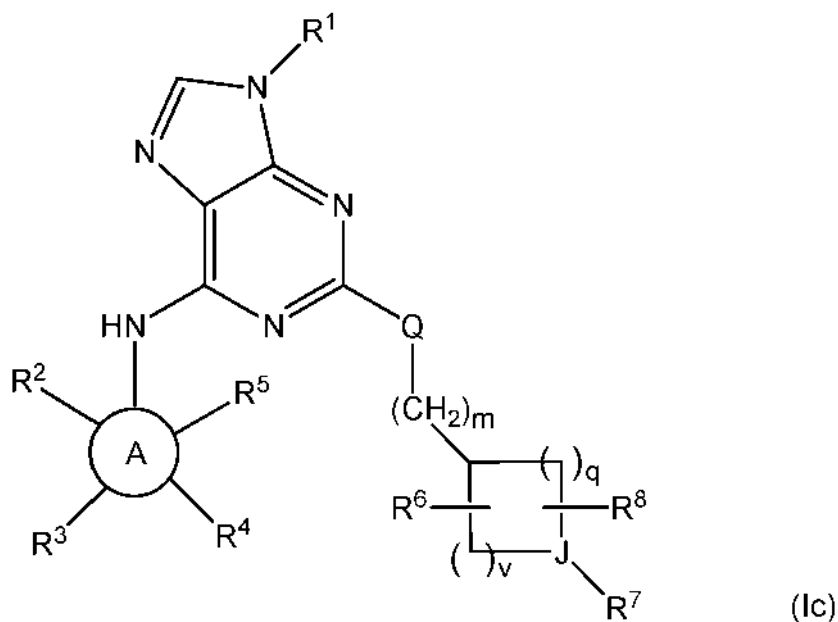
- 20 Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁶ es hidrógeno, flúor, metilo, o metoxi.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁶ es flúor.

Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁸ es hidrógeno, flúor, o metilo.

- 25 Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁸ es metilo.

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



en la que

- 5 J es C o N;
q es 0, 1, 2 o 3; y
v es 0, 1, 2 o 3,

con la condición de que q y v no pueden ser ambos 0.

- 10 Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que J es C.

Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que J es N.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Q es 1.

- 15 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Q es 2.

Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Q es 3.

- 20 Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que v es 1.

Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Q es 1 y v es 1.

Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Q es 2 y v es 1.

- 25 Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Q es 3 y v es 1.

Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁶ es hidrógeno, halógeno, o alcoxi C₁-C₃.

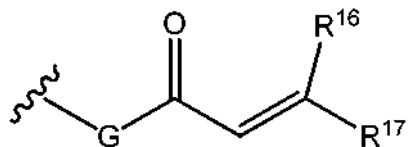
- 30 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁶ es hidrógeno, flúor, o metoxi.

Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en

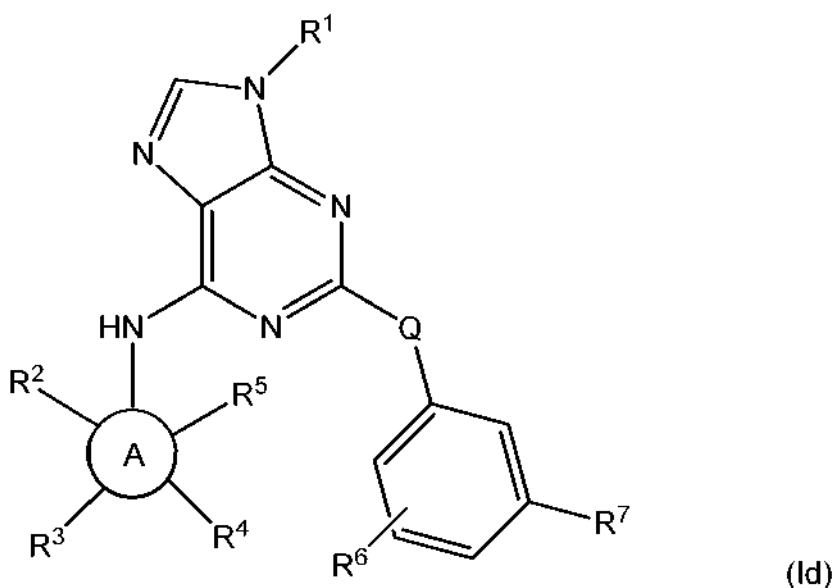
la que R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃.

Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁸ es hidrógeno o metilo.

- 5 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁷ es



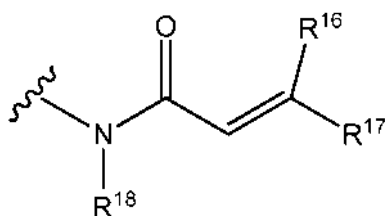
Algunas realizaciones se refieren a un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las realizaciones de los compuestos de fórmula (I), en la que m es 0, que tiene la fórmula (Id):



- 10 en la que
Q es O o NR⁹.

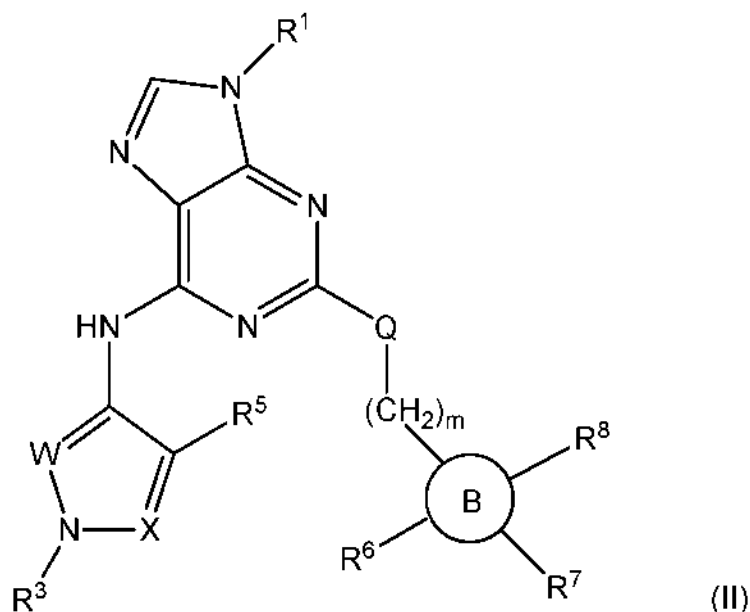
Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (Id), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁶ está ausente.

- 15 Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (Id), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁷ es



Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (Id), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ son hidrógeno.

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



en la que

X es CH o N;

W es CR² o N,

5 con la condición de que uno de X y W es N y X y W no pueden ser ambos N, además con la condición de que cuando W es CR², al menos uno de R³ y R⁵ es hidrógeno;

10 R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueniilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, o heteroarilo de 4-6 miembros, en la que el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, y alcoxi C₁-C₃, además en la que el cicloalquilo C₃-C₆, el heterocicloalquilo de 4-6 miembros, y el heteroarilo de 4-6 miembros están, cada uno de ellos, independientemente opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₃, hidroxilo, y alcoxi C₁-C₃;

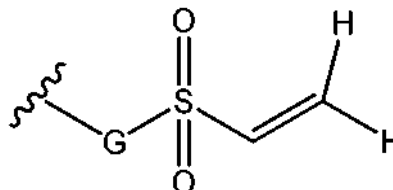
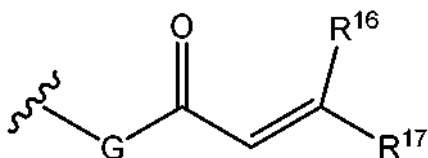
15 cada uno de R² y R⁵ independientemente es hidrógeno, halógeno, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C₁-C₆, alqueniilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, -N(R¹⁰)(R¹¹), cicloalquilo C₃-C₅, o heterocicloalquilo de 4-6 miembros, en la que el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, y -N(R¹²)(R¹³);

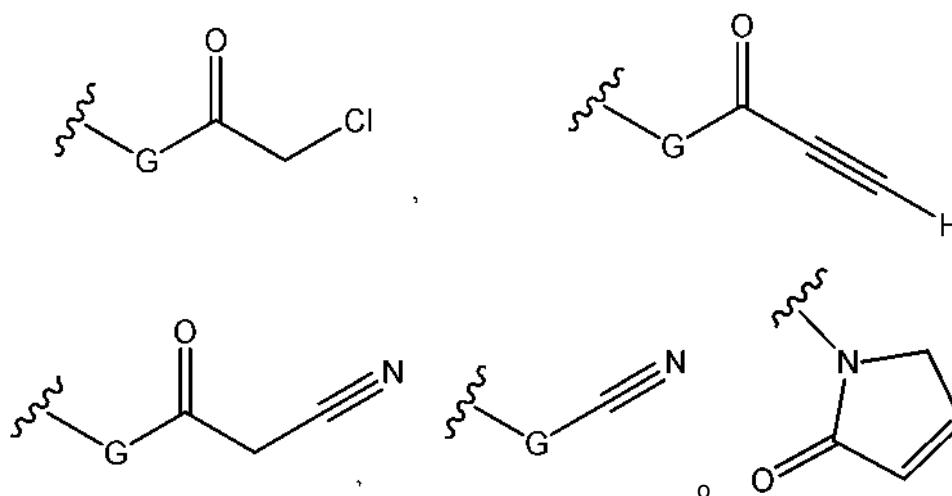
20 R³ está ausente o es, hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, o heterocicloalquilo de 3-7 miembros, en la que el alquilo C₁-C₆ y el alcoxi C₁-C₆ están, cada uno de ellos, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos R¹⁴, y además en la que el cicloalquilo C₃-C₇ y el heterocicloalquilo de 3-7 miembros están, cada uno de ellos, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos R¹⁵;

Q está ausente, o es O, S o NR⁹;

25 el anillo B está ausente o es, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 3-10 miembros, arilo C₆-C₁₀, o heteroarilo de 5-12 miembros; cada uno de R⁶ y R⁸ independientemente está ausente o es, hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, o cicloalquilo C₃-C₅, en la que el alquilo C₁-C₃ está opcionalmente sustituido con hidroxilo, difluorometilo, trifluorometilo, alcoxi C₁-C₃, o cicloalquilo C₃-C₅;

R⁷ es





G está ausente cuando el punto de unión de R^7 en el anillo B es un átomo de nitrógeno, y G es $-NR^{18}$ cuando el anillo B está ausente o cuando el punto de unión de R^7 en el anillo B es un átomo de carbono;

R^9 , R^{12} y R^{13} son, cada uno de ellos independientemente, hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;

R^{10} y R^{11} son, cada uno de ellos independientemente, hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ; o R^{10} y R^{11} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se pueden combinar para formar un anillo de heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cuando R^{10} y R^{11} son, cada uno de ellos, alquilo C_1-C_3 , en la que el anillo de heterocicloalquilo de 4-7 miembros formado está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos R^{15} ;

cada R^{14} es independientemente halógeno, ciano, alquilo C_1-C_3 , hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , $-N(R^{19})(R^{20})$, $-CON(R^{21})(R^{22})$, o heterocicloalquilo de 3-7 miembros, en la que el heterocicloalquilo de 3-7 miembros está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos R^{15} ;

cada R^{15} es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_3 , hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , $-NH_2$, $-NHCH_3$, o $-N(CH_3)_2$;

cada uno de R^{16} y R^{17} son, independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , en la que el alquilo C_1-C_6 está opcionalmente sustituido con $-N(R^{23})(R^{24})$,

con la condición de que R^{16} y R^{17} pueden formar un anillo de cicloalquilo C_3-C_5 ;

R^{18} es hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;

cada R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , y R^{24} es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; y

m es 0, 1 o 2, con la condición de que cuando el anillo B está ausente, m es 2; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 es alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 , en la que el alquilo C_1-C_6 está opcionalmente sustituido con hidroxilo, además en la que el cicloalquilo C_3-C_6 está opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_3 .

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 es metilo, etilo, isopropilo, o terc-butilo.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 es ciclobutilo opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_3 .

Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^2 es hidrógeno, metilo, difluorometilo, o metoxi.

Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^2 es hidrógeno o metilo.

Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^5 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , o alcoxi C_1-C_6 .

Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^5 es hidrógeno, metilo, o metoxi.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 y R^5 son hidrógeno.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^3 es alquilo C_1-C_6 o heterocicloalquilo de 3-7 miembros, en la que el alquilo C_1-C_6 está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^{14} , además en la que el heterocicloalquilo de 3-7 miembros está opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_3 .

Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que R^3 es azetidina, pirrolidina, o piperidina, en la que la azetidina, la pirrolidina, y la piperidina están cada una de ellas, opcionalmente sustituidas con alquilo C_1-C_3 .

- 5 Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^3 es metilo.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^3 es heterocicloalquilo de 3-7 miembros, en la que el heterocicloalquilo de 3-7 miembros está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos R^{15} .

- 10 Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^3 es piperidina opcionalmente sustituida con alquilo C_1-C_3 .

Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Q está ausente.

- 15 Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Q es O.

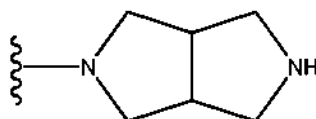
Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Q es NR^9 .

Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que m es 0.

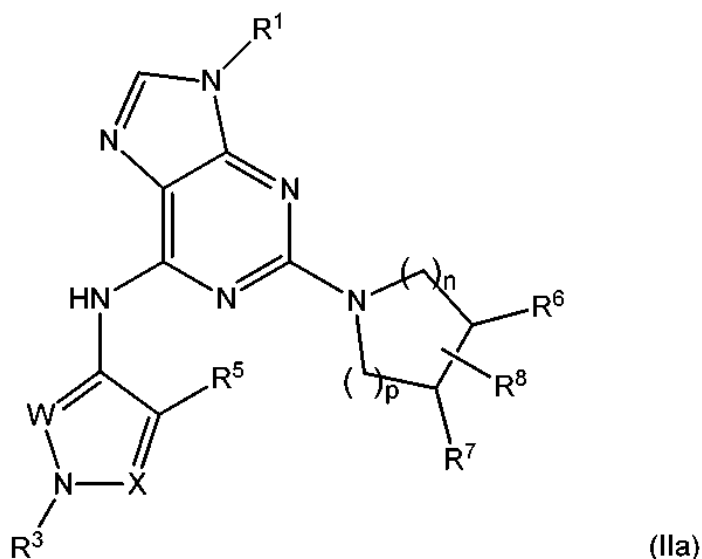
- 20 Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que m es 1.

Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que el anillo B es un heterocicloalquilo de 3-10 miembros.

- 25 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que el anillo B es



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



- 30 en la que

n es 0, 1 o 2; y
p es 0, 1 o 2.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 0.

- 5 Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 1.

Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que p es 1.

- 10 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 1 y p es 1.

Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de R⁶ y R⁸ es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, o alcoxi C₁-C₃.

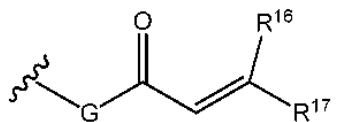
Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁶ es hidrógeno, flúor, metilo, o metoxi.

- 15 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁶ es flúor.

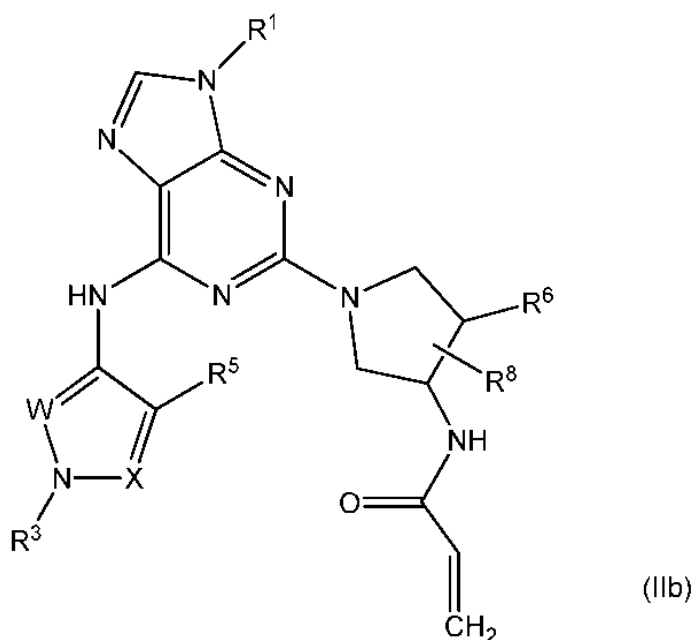
Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁸ es hidrógeno, flúor, o metilo.

- 20 Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁸ es metilo.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁷ es



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



Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de R^6 y R^8 es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_3 , o alcoxi C_1-C_3 .

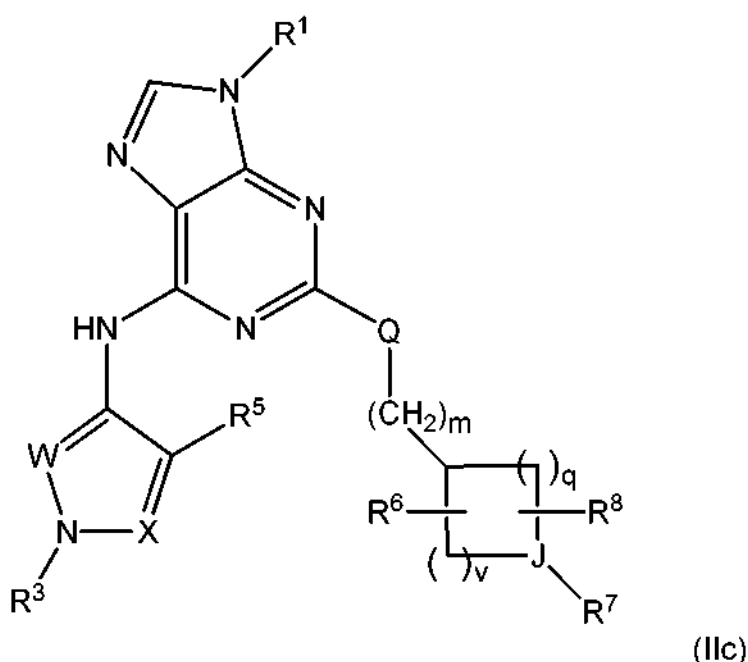
Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^6 es hidrógeno, flúor, metilo, o metoxi.

- 5 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^6 es flúor.

Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^8 es hidrógeno, flúor, o metilo.

- 10 Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^8 es metilo.

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



en la que

- 15 J es C o N;
q es 0, 1, 2 o 3; y
v es 0, 1, 2 o 3,

con la condición de que q y v no pueden ser ambos 0.

- 20 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIc), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que J es C.

Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIc), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que J es N.

Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIc), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Q es 1.

- 25 Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (IIc), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Q es 2.

Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIc), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Q es 3.

- 30 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIc), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que v es 1.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (Ilc), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Q es 1 y v es 1.

Muchas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (Ilc), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Q es 2 y v es 1.

- 5 Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (Ilc), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Q es 3 y v es 1.

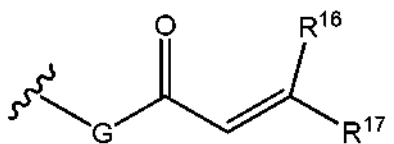
Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (Ilc), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁶ es hidrógeno, halógeno, o alcoxi C₁-C₃.

- 10 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (Ilc), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁶ es hidrógeno, flúor, o metoxi.

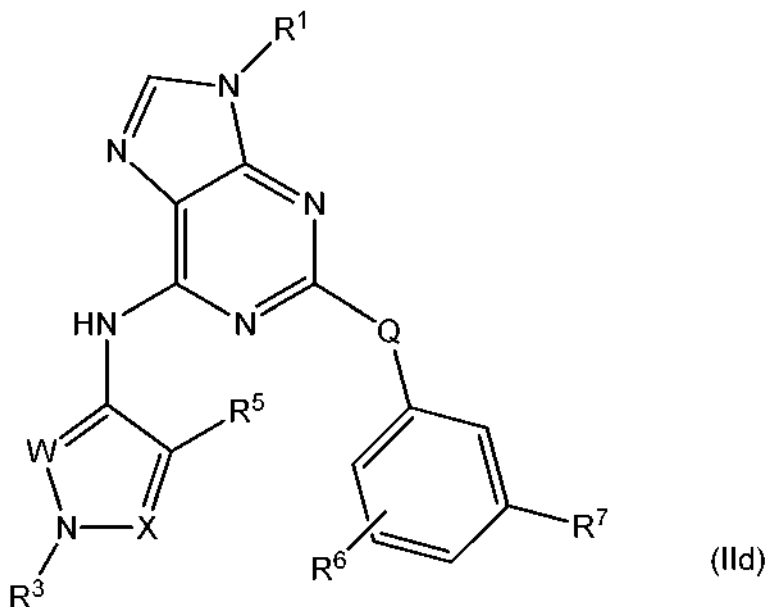
Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (Ilc), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃.

Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (Ilc), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁸ es hidrógeno o metilo.

- 15 Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (Ilc), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁷ es



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

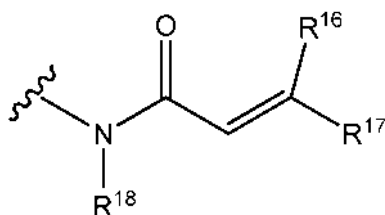


- 20 en la que

Q es O o NR⁹.

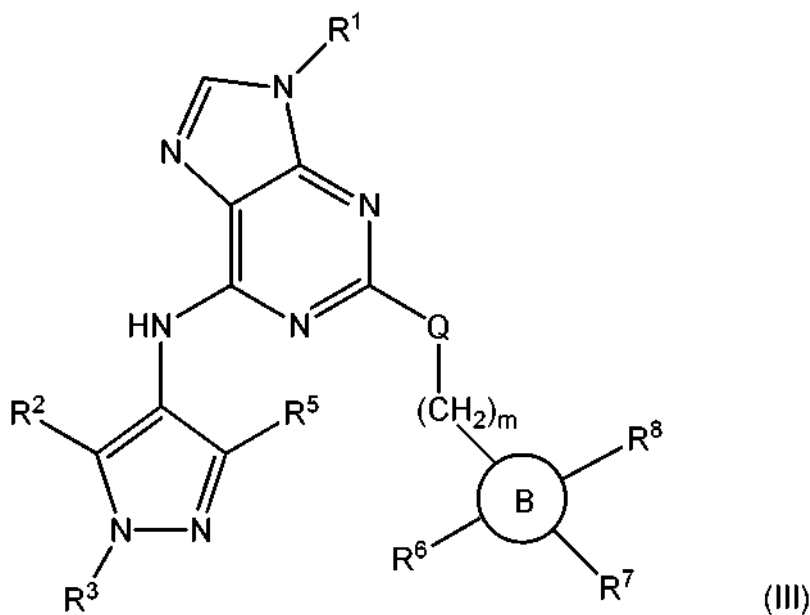
Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (IId), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁶ está ausente.

- 25 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IId), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁷ es



Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (Iid), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{16} , R^{17} y R^{18} son hidrógeno.

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



(III)

5

en la que

R^1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenoilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo de 4-6 miembros, o heteroarilo de 4-6 miembros, en la que el alquilo C_1-C_6 está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, y alcoxi C_1-C_3 , además en la que el cicloalquilo C_3-C_6 , el heterocicloalquilo de 4-6 miembros, y el heteroarilo de 4-6 miembros están, cada uno de ellos, independientemente opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_3 , hidroxilo, y alcoxi C_1-C_3 ;

cada uno de R^2 y R^5 independientemente es hidrógeno, halógeno, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C_1-C_6 , alquenoilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , $-N(R^{10})(R^{11})$, cicloalquilo C_3-C_5 , o heterocicloalquilo de 4-6 miembros, en la que el alquilo C_1-C_6 está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , y $-N(R^{12})(R^{13})$, condición de que al menos uno de R^2 o R^5 es hidrógeno;

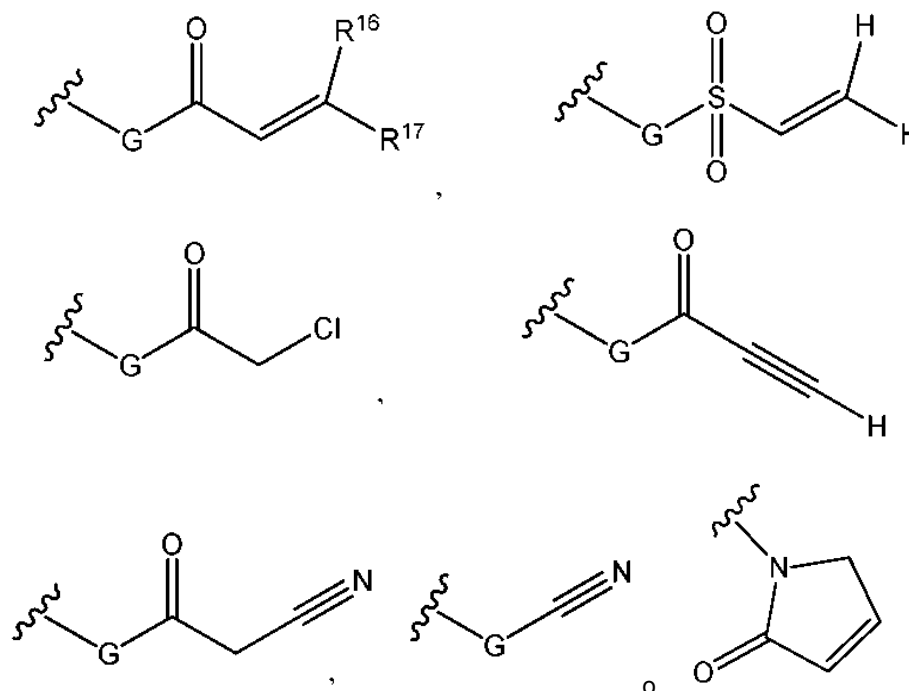
R^3 está ausente o es, hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , o heterocicloalquilo de 3-7 miembros, en la que el alquilo C_1-C_6 y el alcoxi C_1-C_6 están, cada uno de ellos, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos R^{14} , y además en la que el cicloalquilo C_3-C_7 y el heterocicloalquilo de 3-7 miembros están, cada uno de ellos, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos R^{15} ;

Q está ausente, o es O, S o NR^9 ;

el anillo B está ausente o es, cicloalquilo C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de 3-10 miembros, arilo C_6-C_{10} , o heteroarilo de 5-12 miembros; cada uno de R^6 y R^8 independientemente está ausente o es, hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , o cicloalquilo C_3-C_5 , en la que el alquilo C_1-C_3 está opcionalmente sustituido con hidroxilo, difluorometilo, trifluorometilo, alcoxi C_1-C_3 , o cicloalquilo C_3-C_5 ;

R^7 es

25



- 5 G está ausente cuando el punto de unión de R^7 en el anillo B es un átomo de nitrógeno, y G es $-NR^{18}$ - cuando el anillo B está ausente o cuando el punto de unión de R^7 en el anillo B es un átomo de carbono;
- R^9 , R^{12} y R^{13} son, cada uno de ellos independientemente, hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;
- R^{10} y R^{11} son, cada uno de ellos independientemente, hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ; o R^{10} y R^{11} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se pueden combinar para formar un anillo de heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cuando R^{10} y R^{11} son, cada uno de ellos, alquilo C_1-C_3 , en la que el anillo de heterocicloalquilo de 4-7 miembros formado está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos R^{15} ;
- 10 cada R^{14} es independientemente halógeno, ciano, alquilo C_1-C_3 , hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , $-N(R^{19})(R^{20})$, $-CON(R^{21})(R^{22})$, o heterocicloalquilo de 3-7 miembros, en la que el heterocicloalquilo de 3-7 miembros está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos R^{15} ;
- 15 cada R^{15} es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_3 , hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , $-NH_2$, $-NHCH_3$, o $-N(CH_3)_2$;
- 20 cada uno de R^{16} y R^{17} son, independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , en la que el alquilo C_1-C_6 está opcionalmente sustituido con $-N(R^{23})(R^{24})$, con la condición de que R^{16} y R^{17} pueden formar un anillo de cicloalquilo C_3-C_5 ;
- R^{18} es hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;
- cada R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , y R^{24} es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; y m es 0, 1 o 2, con la condición de que cuando el anillo B está ausente, m es 2; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 es alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 , en la que el alquilo C_1-C_6 está opcionalmente sustituido con hidroxilo, además en la que el cicloalquilo C_3-C_6 está opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_3 .

- 25 Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 es metilo, etilo, isopropilo, o terc-butilo.

Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 es ciclobutilo opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_3 .

- 30 Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^2 es hidrógeno, metilo, difluorometilo, o metoxi.

Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^2 es hidrógeno o metilo.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^5 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , o alcoxi C_1-C_6 .

- 35 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^5 es hidrógeno, metilo, o metoxi.

Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² y R⁵ son hidrógeno.

- 5 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R³ es alquilo C₁-C₆ o heterocicloalquilo de 3-7 miembros, en la que el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R¹⁴, además en la que el heterocicloalquilo de 3-7 miembros está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃.

Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R³ es azetidina, pirrolidina, o piperidina, en la que la azetidina, la pirrolidina, y la piperidina están cada una de ellas, opcionalmente sustituidas con alquilo C₁-C₃.

- 10 Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R³ es metilo.

Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R³ es heterocicloalquilo de 3-7 miembros, en la que el heterocicloalquilo de 3-7 miembros está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos R¹⁵.

- 15 Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R³ es piperidina opcionalmente sustituida con alquilo C₁-C₃.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Q está ausente.

- 20 Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Q es O.

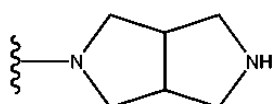
Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Q es NR⁹.

Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que m es 0.

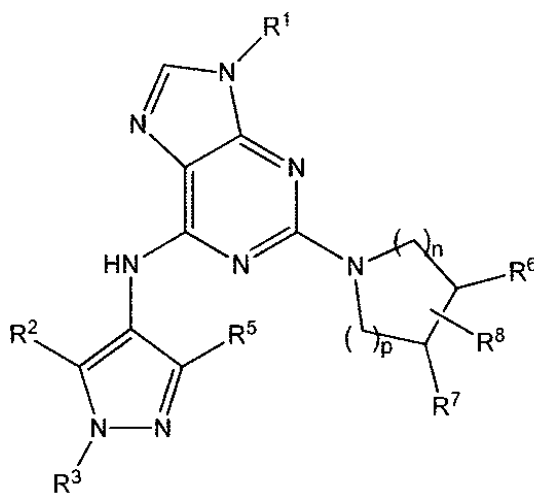
- 25 Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que m es 1.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que el anillo B es un heterocicloalquilo de 3-10 miembros.

- 30 Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que el anillo B es



La invención se refiere a un compuesto de fórmula (IIIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 9, es decir



(IIIa)

Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 0.

Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 1.

- 5 Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (IIIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que p es 1.

Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (IIIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 1 y p es 1.

- 10 Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de R⁶ y R⁸ es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, o alcoxi C₁-C₃.

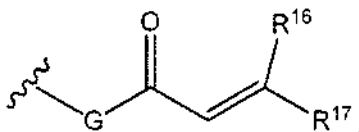
Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁶ es hidrógeno, flúor, metilo, o metoxi.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁶ es flúor.

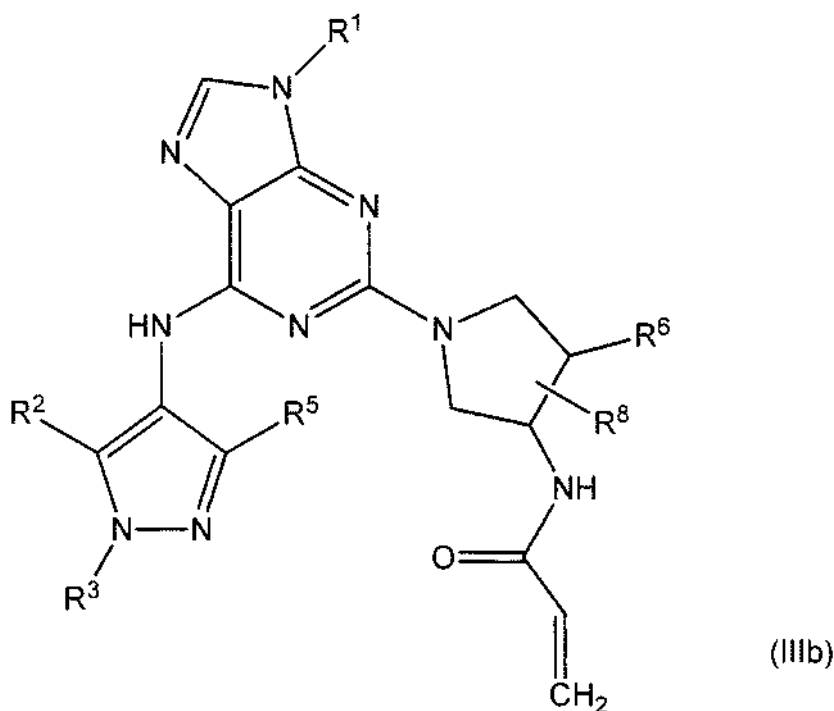
- 15 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁸ es hidrógeno, flúor, o metilo.

Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁸ es metilo.

- 20 Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁷ es



La invención se refiere a un compuesto de fórmula (IIIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 18, es decir



- 25 Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de R⁶ y R⁸ es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, o alcoxi C₁-C₃.

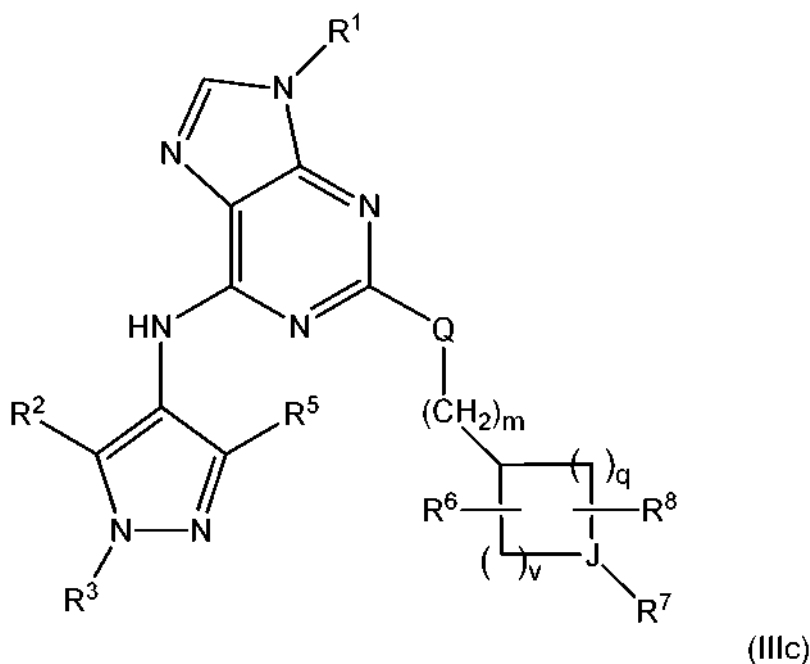
Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁶ es hidrógeno, flúor, metilo, o metoxi.

Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁶ es flúor.

5 Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (IIIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁸ es hidrógeno, flúor, o metilo.

Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁵ es metilo.

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



en la que

15 J es C o N;
q es 0, 1, 2 o 3; y
v es 0, 1, 2 o 3,

con la condición de que q y v no pueden ser ambos 0.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIIc), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que J es C.

20 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIIc), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que J es N.

Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIIc), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Q es 1.

Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (IIIc), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Q es 2.

25 Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (IIIc), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Q es 3.

Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIIc), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que v es 1.

30 Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIIc), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Q es 1 y v es 1.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIIc), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Q es 2 y v es 1.

Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIIc), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Q es 3 y v es 1.

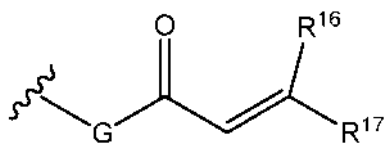
- 5 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIIc), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁶ es hidrógeno, halógeno, o alcoxi C₁-C₃.

Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIIc), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁶ es hidrógeno, flúor, o metoxi.

- 10 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIIc), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃.

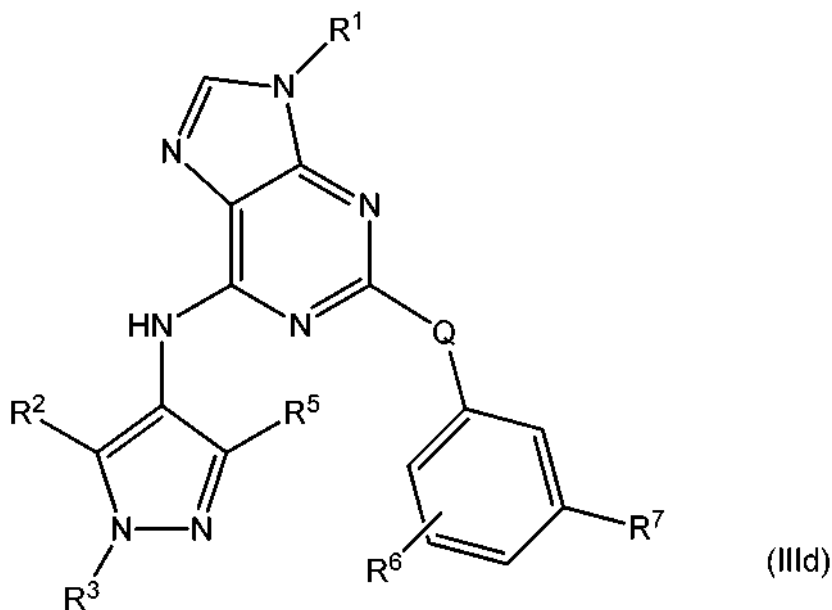
Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (IIIc), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁸ es hidrógeno o metilo.

Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (IIIc), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁷ es



15

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

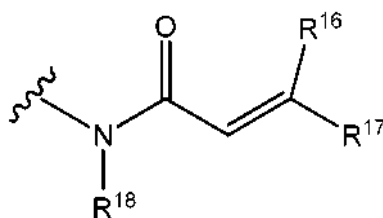


en la que

- 20 Q es O o NR⁹.

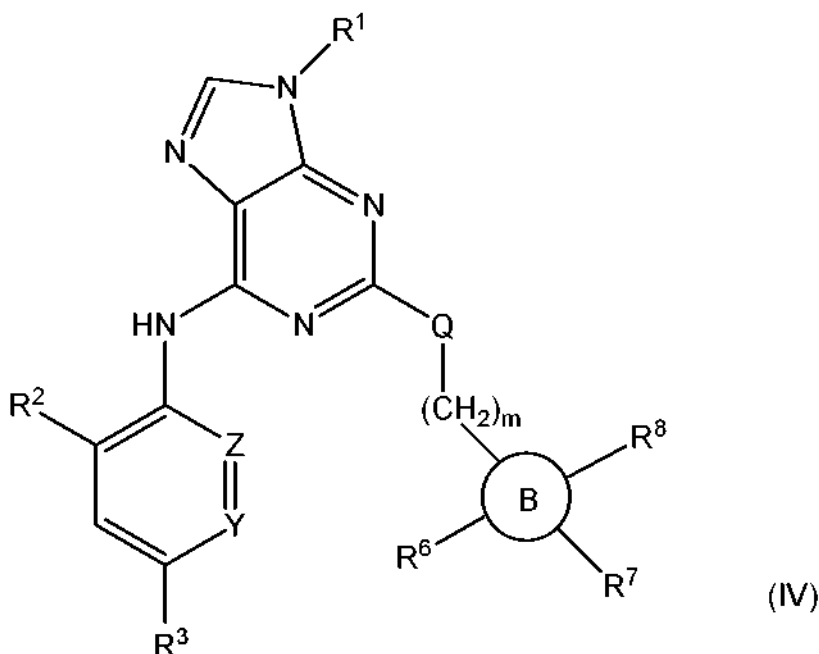
Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (IIIId), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁶ está ausente.

Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIIId), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁷ es



Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (IIIId), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{16} , R^{17} y R^{18} son hidrógeno.

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



(IV)

5

en la que

Y es CR^4 o N;

Z es CH o N,

con la condición de que Y, y Z, no pueden ser ambos N;

10 R^1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenoilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo de 4-6 miembros, o heteroarilo de 4-6 miembros, en la que el alquilo C_1-C_6 está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, y alcoxi C_1-C_3 , además en la que el cicloalquilo C_3-C_6 , el heterocicloalquilo de 4-6 miembros, y el heteroarilo de 4-6 miembros están, cada uno de ellos, independientemente opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_3 , hidroxilo, y alcoxi C_1-C_3 ;

15 R^2 es hidrógeno, halógeno, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C_1-C_6 , alquenoilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , $-N(R^{10})(R^{11})$, cicloalquilo C_3-C_5 , o heterocicloalquilo de 4-6 miembros, en la que el alquilo C_1-C_6 está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , y $-N(R^{12})(R^{13})$;

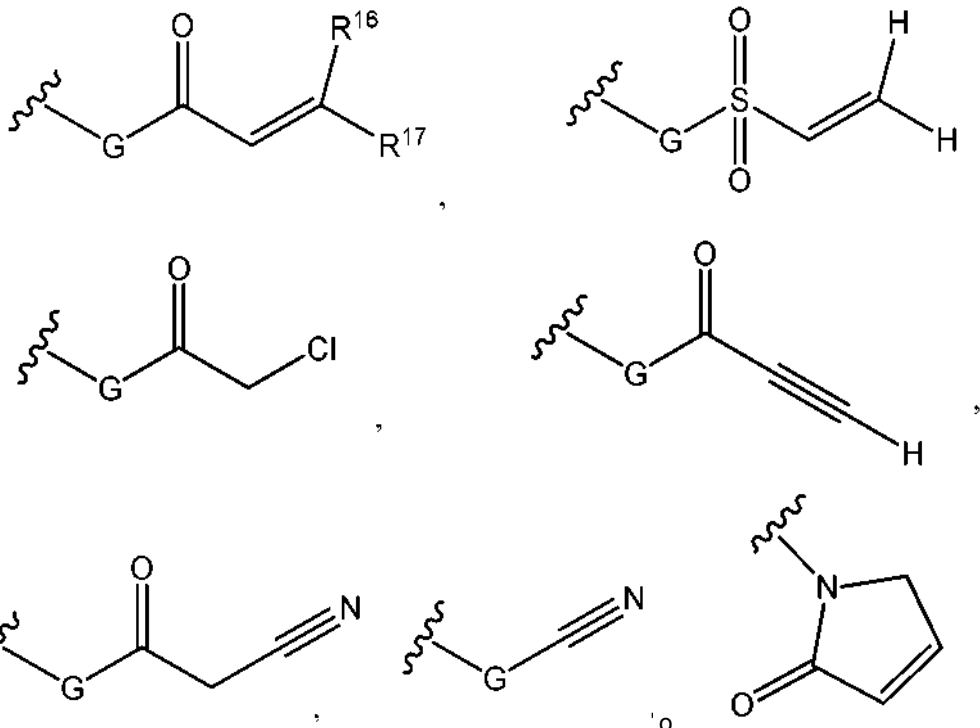
20 R^3 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenoilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , o heterocicloalquilo de 3-7 miembros, en la que el alquilo C_1-C_6 y el alcoxi C_1-C_6 están, cada uno de ellos, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos R^{14} , y además en la que el cicloalquilo C_3-C_7 y el heterocicloalquilo de 3-7 miembros están, cada uno de ellos, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos R^{15} ;

25 R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , o cicloalquilo C_3-C_6 , en la que R^3 y R^4 se pueden combinar para formar un anillo de cicloalquilo C_5-C_7 o un anillo de heterocicloalquilo de 5-7 miembros, además, en la que el anillo de cicloalquilo C_5-C_7 y el anillo de heterocicloalquilo de 5-7 miembros están, cada uno de ellos, independientemente opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos R^{14} ;

30 Q está ausente, o es O, S o NR^9 ;

el anillo B está ausente o es, cicloalquilo C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de 3-10 miembros, arilo C_6-C_{10} , o heteroarilo de 5-12 miembros; cada uno de R^6 y R^8 independientemente está ausente o es, hidrógeno, halógeno, ciano,

hidroxi, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, o cicloalquilo C₃-C₅, en la que el alquilo C₁-C₃ está opcionalmente sustituido con hidroxi, difluorometilo, trifluorometilo, alcoxi C₁-C₃, o cicloalquilo C₃-C₅; R⁷ es



5

10

15

20

G está ausente cuando el punto de unión de R⁷ en el anillo B es un átomo de nitrógeno, y G es -NR¹⁸- cuando el anillo B está ausente o cuando el punto de unión de R⁷ en el anillo B es un átomo de carbono;
 R⁹, R¹² y R¹³ son, cada uno de ellos independientemente, hidrógeno o alquilo C₁-C₃;
 R¹⁰ y R¹¹ son, cada uno de ellos independientemente, hidrógeno o alquilo C₁-C₆; o R¹⁰ y R¹¹ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se pueden combinar para formar un anillo de heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en la que el anillo de heterocicloalquilo de 4-7 miembros está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos R¹⁵;
 cada R¹⁴ es independientemente halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, hidroxi, alcoxi C₁-C₆, -N(R¹⁹)(R²⁰), -CON(R²¹)(R²²), o heterocicloalquilo de 3-7 miembros, en la que el heterocicloalquilo de 3-7 miembros está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos R¹⁵;
 cada R¹⁵ es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₃, hidroxi, alcoxi C₁-C₆, -NH₂, -NHCH₃, o -N(CH₃)₂;
 cada uno de R¹⁶ y R¹⁷ son, independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆, en la que el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con -N(R²³)(R²⁴),
 con la condición de que R¹⁶ y R¹⁷ pueden formar un anillo de cicloalquilo C₃-C₅;
 R¹⁸ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃;
 cada R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³, y R²⁴ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₃; y m es 0, 1 o 2, con la condición de que cuando el anillo B está ausente, m es 2; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Y es CR⁴.

Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Z es CH.

30

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Y es CR⁴ y Z es CH.

Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Y es CR⁴ y Z es N.

Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Y es N y Z es CH.

35

Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo, en la que R¹ es alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, en la que el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con hidroxilo, además en la que el cicloalquilo C₃-C₆ está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃.

Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹ es metilo, etilo, isopropilo, o terc-butilo.

- 5 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹ es ciclobutilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R³ es heterocicloalquilo de 3-7 miembros, en la que el heterocicloalquilo de 3-7 miembros está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos R¹⁵.

- 10 Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R³ es piperidina opcionalmente sustituida con alquilo C₁-C₃.

Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R³ es piperazina opcionalmente sustituida con alquilo C₁-C₃.

- 15 Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R³ es piperazina opcionalmente sustituida con metilo.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R³ es 4-metilpiperazina.

Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R² es hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alquilo C₁-C₆, o alcoxi C₁-C₆.

- 20 Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R² es hidrógeno, flúor, trifluorometilo, metilo, o metoxi.

Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R² es hidrógeno.

- 25 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁴ es hidrógeno.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁴ es hidrógeno, halógeno, o alquilo C₁-C₃.

Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Q está ausente.

- 30 Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Q es O.

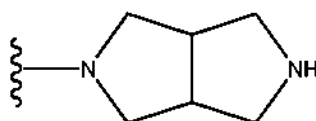
Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Q es NR⁹.

- 35 Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que m es 0.

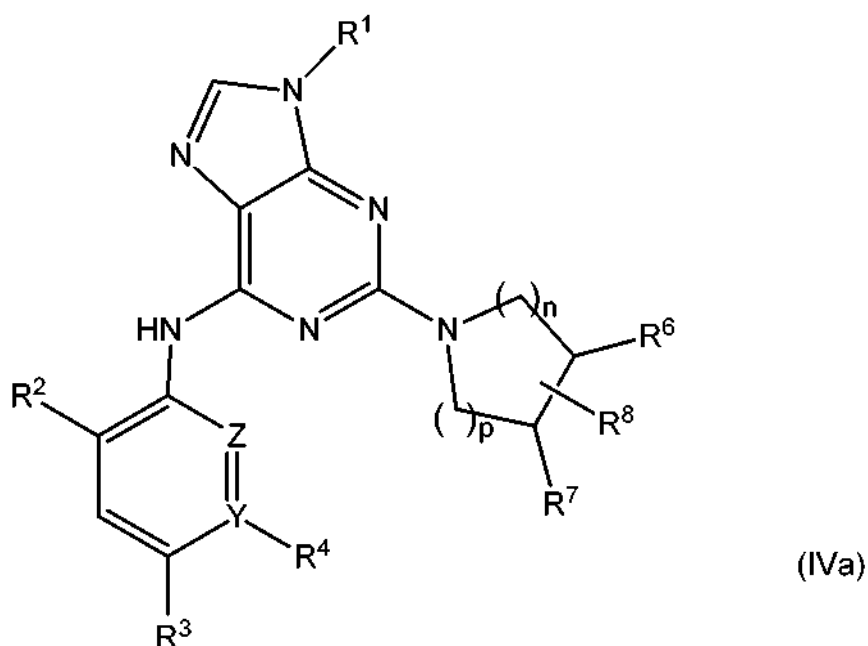
Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que m es 1.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que el anillo B es un heterocicloalquilo de 3-10 miembros.

- 40 Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que el anillo B es



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



en la que

n es 0, 1 o 2; y
p es 0, 1 o 2.

5 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IVa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 0.

Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IVa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 1.

10 Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IVa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que p es 1.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IVa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 1 y p es 1.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IVa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de R⁶ y R⁸ es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, o alcoxi C₁-C₃.

15 Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IVa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁶ es hidrógeno, flúor, metilo, o metoxi.

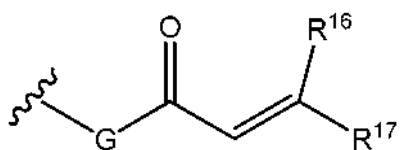
Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IVa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁶ es flúor.

20 Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (IVa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁸ es hidrógeno, flúor, o metilo.

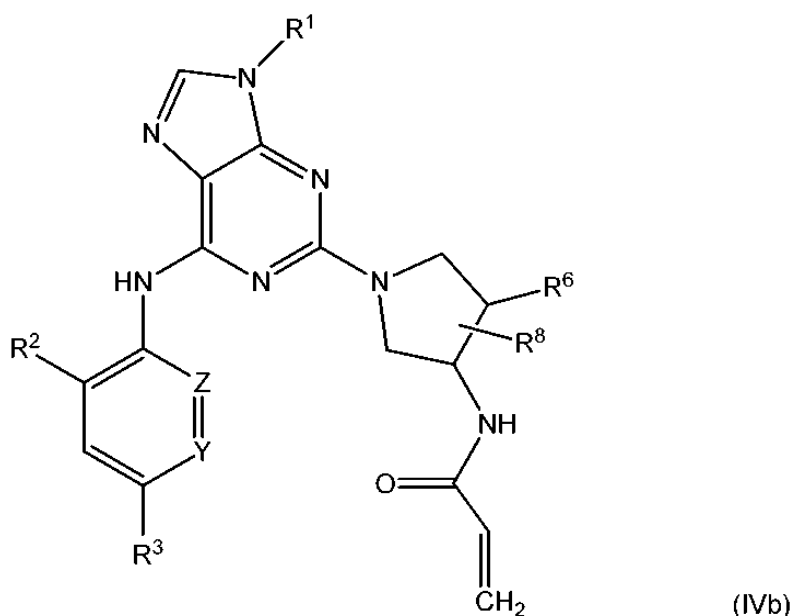
Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IVa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁸ es metilo.

Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (IVa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁷ es

25



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



Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IVb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de R^6 y R^8 es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_1 - C_3 , o alcoxi C_1 - C_3 .

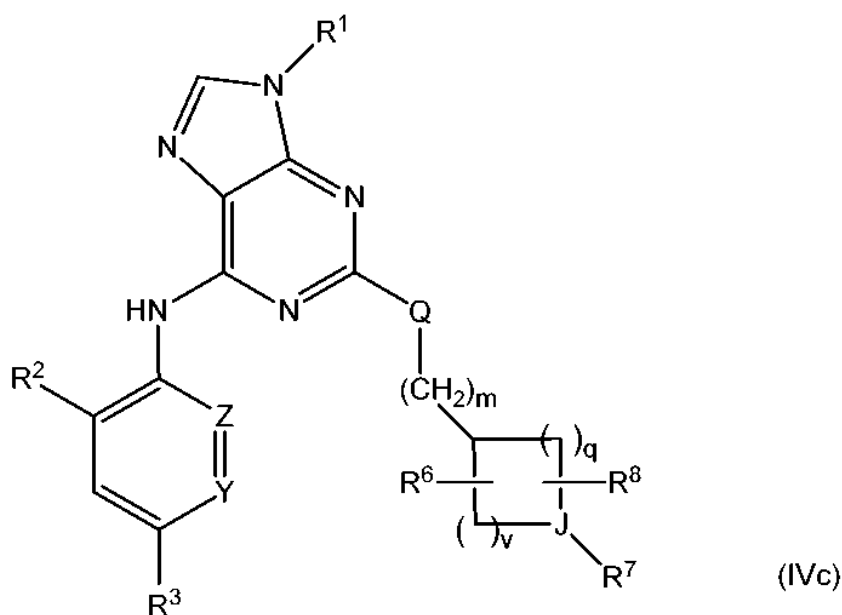
5 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IVb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^6 es hidrógeno, flúor, metilo, o metoxi.

Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IVb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^6 es flúor.

Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IVb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^8 es hidrógeno, flúor, o metilo.

10 Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (IVb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^8 es metilo.

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



15 en la que
J es C o N;

q es 0, 1, 2 o 3; y
v es 0, 1, 2 o 3,

con la condición de que q y v no pueden ser ambos 0.

5 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IVc), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que J es C.

Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IVc), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que J es N.

Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IVc), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Q es 1.

10 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IVc), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Q es 2.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IVc), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Q es 3.

15 Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IVc), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que v es 1.

Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (IVc), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Q es 1 y v es 1.

Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (IVc), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Q es 2 y v es 1.

20 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IVc), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Q es 3 y v es 1.

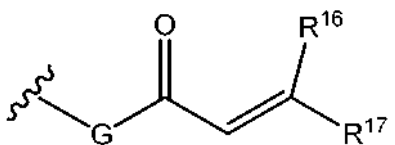
Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IVc), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁶ es hidrógeno, halógeno, o alcoxi C₁-C₃.

25 Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IVc), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁶ es hidrógeno, flúor, o metoxi.

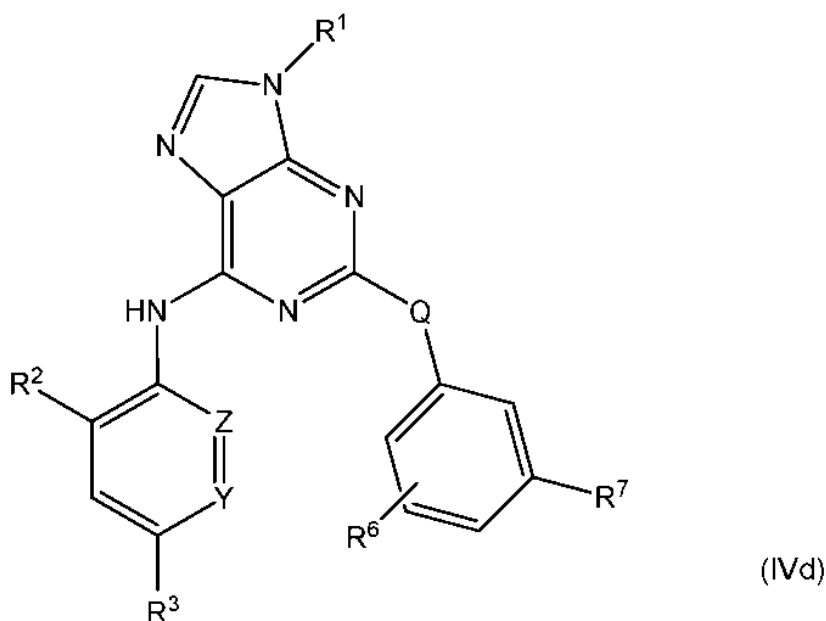
Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IVc), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃.

Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (IVc), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁸ es hidrógeno o metilo.

30 Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IVc), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁷ es



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

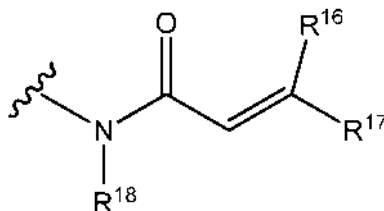


en la que

Q es O o NR⁹.

5 Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (IVd), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁶ está ausente.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IVd), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁷ es



10 Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IVd), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ son hidrógeno.

En algunas realizaciones, el compuesto se selecciona entre:

- (S)-N-(1-(9-isopropil-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-9H-purin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida;
 N-((3R,4R)-4-fluoro-1-(9-isopropil-6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-9H-purin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida;
 Trifluoroacetato de N-(3-((9-isopropil-6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-9H-purin-2-il)oxi)fenil)acrilamida;
 15 (S)-N-(1-(9-isopropil-6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-9H-purin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida;
 N-((3R,4R)-4-fluoro-1-(6-((3-metoxi-1-(1-metilazetidín-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)-9-metil-9H-purin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida;
 1-(3-(9-isopropil-6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-9H-purin-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 N-((3R,4R)-4-fluoro-1-(6-((3-metoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-9-metil-9H-purin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida;
 20 N-(1-(9-(*terc*-butil)-6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-9H-purin-2-il)-3-metilazetidín-3-il)acrilamida;
 (S)-N-(1-(9-(*terc*-butil)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-9H-purin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida;
 N-(1-(9-isopropil-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-9H-purin-2-il)-3-metilpirrolidin-3-il)acrilamida;
 (S)-N-(1-(9-isopropil-6-((3-metoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-9H-purin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida;
 N-(1-(9-isopropil-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-9H-purin-2-il)-3-metilazetidín-3-il)acrilamida;
 25 N-(1-(9-isopropil-6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-9H-purin-2-il)-3-metilazetidín-3-il)acrilamida;
 N-((*trans*)-3-((9-isopropil-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-9H-purin-2-il)oxi)ciclobutil)acrilamida;
 (S)-N-(1-(9-ciclobutil-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-9H-purin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida;
 1-((*cis*)-5-(9-etil-6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-9H-purin-2-il)hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1H)-il)prop-2-en-1-ona;
 30 1-((*cis*)-5-(6-((1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)-9-isopropil-9H-purin-2-il)hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1H)-il)prop-2-en-1-ona;

- 1-((*cis*)-5-(9-(*terc*-butil)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-9*H*-purin-2-il)hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*-il)prop-2-en-1-ona;
 1-((*trans*)-3-fluoro-4-((9-isopropil-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-9*H*-purin-2-il)amino)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 5 1-((*trans*)-3-fluoro-4-((9-metil-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-9*H*-purin-2-il)amino)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 1-((*cis*)-5-(9-isopropil-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-9*H*-purin-2-il)hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*-il)prop-2-en-1-ona;
 N-(3-((9-isopropil-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-9*H*-purin-2-il)oxi)fenil)acrilamida;
 10 N-(1-(9-isopropil-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-9*H*-purin-2-il)azetidid-3-il)acrilamida;
 N-(1-(9-isopropil-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-9*H*-purin-2-il)azetidid-3-il)-*N*-metilacrilamida;
 1-((*cis*)-5-(9-isopropil-6-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)-9*H*-purin-2-il)hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*-il)prop-2-en-1-ona;
 (R)-1-(3-((9-isopropil-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-9*H*-purin-2-il)oxi)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 15 (R)-1-(3-((9-isopropil-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-9*H*-purin-2-il)amino)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 N-((*trans*)-3-((9-isopropil-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-9*H*-purin-2-il)amino)ciclobutil)-*N*-metil-acrilamida;
 N-((*trans*)-3-((9-isopropil-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-9*H*-purin-2-il)oxi)ciclobutil)-*N*-metilacrilamida;
 1-((*trans**)-3-fluoro-4-((9-isopropil-6-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)-9*H*-purin-2-il)amino)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 20 N-(1-(9-isopropil-6-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)-9*H*-purin-2-il)azetidid-3-il)-*N*-metilacrilamida;
 1-(3-(9-isopropil-6-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)-9*H*-purin-2-il)amino)-3-metilazetidid-1-il)prop-2-en-1-ona;
 1-((*cis*)-5-(9-metil-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-9*H*-purin-2-il)hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*-il)prop-2-en-1-ona;
 1-((*cis*)-5-(9-metil-6-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)-9*H*-purin-2-il)hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*-il)prop-2-en-1-ona;
 25 (S)-*N*-(1-(9-etil-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-9*H*-purin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida;
 (S)-*N*-(1-(9-isopropil-6-((4-(4-isopropilpiperazin-1-il)fenil)amino)-9*H*-purin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida;
 (S)-*N*-(1-(6-((1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)amino)-9-isopropil-9*H*-purin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida;
 (S)-*N*-(1-(9-metil-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-9*H*-purin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida;
 30 *N*-(1-(9-isopropil-6-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-9*H*-purin-2-il)-3-metilazetidid-3-il)acrilamida;
 (S)-*N*-(1-(6-((4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)amino)-9-isopropil-9*H*-purin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida;
 (S)-*N*-(1-(9-isopropil-6-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-9*H*-purin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida;
N-(1-(6-((1-(2-(dimetilamino)etil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-9-isopropil-9*H*-purin-2-il)-3-metilazetidid-3-il)acrilamida;
 (S)-*N*-(1-(6-((1-(2-(dimetilamino)etil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-9-isopropil-9*H*-purin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida;
 35 *N*-(1-(9-isopropil-6-((1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-9*H*-purin-2-il)-3-metilazetidid-3-il)acrilamida;
N-(1-(9-isopropil-6-((1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-9*H*-purin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida;
 (S)-*N*-(1-(9-(2-hidroxi)etil)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-9*H*-purin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida;
N-(*trans*)-1-(9-isopropil-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-9*H*-purin-2-il)-4-metoxipirrolidin-3-il)acrilamida;
N-(3*S*)-1-(9-(1-hidroxi)propan-2-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-9*H*-purin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida;
 40 *N*-(3*R*,4*S*)-1-(9-(*terc*-butil)-6-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)-9*H*-purin-2-il)-4-fluoropirrolidin-3-il)acrilamida;
N-(*cis**)-1-(9-isopropil-6-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)-9*H*-purin-2-il)-4-metoxipirrolidin-3-il)acrilamida;
N-(3*S*,4*R*)-1-(9-isopropil-6-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)-9*H*-purin-2-il)-4-metilpirrolidin-3-il)acrilamida;
N-(3*R*,4*R*)-1-(9-(*terc*-butil)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-9*H*-purin-2-il)-4-fluoropirrolidin-3-il)acrilamida;
 45 *N*-(3*R*,4*R*)-4-fluoro-1-(9-isopropil-6-((3-metoxi-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)-9*H*-purin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida;
N-(3*R*,4*R*)-1-(9-(*terc*-butil)-6-((3-metoxi-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)-9*H*-purin-2-il)-4-fluoropirrolidin-3-il)acrilamida;
N-(3*R*,4*R*)-4-fluoro-1-(9-isopropil-6-((3-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-9*H*-purin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida;
 50 *N*-(1-(9-etil-6-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)-9*H*-purin-2-il)-3-metilazetidid-3-il)acrilamida;
 (R)-1-(3-((9-isopropil-6-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)-9*H*-purin-2-il)oxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 1-((*trans*)-3-fluoro-4-((9-isopropil-6-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)-9*H*-purin-2-il)amino)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 (R)-1-(3-((9-isopropil-6-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)-9*H*-purin-2-il)oxi)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 55 (S)-*N*-(1-(6-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)-9-(1-metilciclopropil)-9*H*-purin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida;
N-(3*R*,4*R*)-1-(6-((1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)amino)-9-isopropil-9*H*-purin-2-il)-4-fluoropirrolidin-3-il)acrilamida;
N-(3*R*,4*R*)-1-(9-isopropil-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-9*H*-purin-2-il)-4-metoxipirrolidin-3-il)acrilamida;
N-(3*R*,4*R*)-1-(9-isopropil-6-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)-9*H*-purin-2-il)-4-metoxipirrolidin-3-il)acrilamida;
 1-((*cis*)-5-(9-isopropil-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-9*H*-purin-2-il)-3a-metoxihexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*-il)prop-2-en-1-ona;
 60 *N*-(3*R*,4*R*)-4-fluoro-1-(9-isopropil-6-((3-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-9*H*-purin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida;
 1-(3*R*,4*R*)-3-(((9-isopropil-6-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)-9*H*-purin-2-il)oxi)metil)-4-metoxipirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 65 *N*-(3*S*,4*S*)-1-(6-((1-(2-(dimetilamino)etil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-9-isopropil-9*H*-purin-2-il)-4-fluoropirrolidin-3-il)acrilamida;

- N-((3*R*,4*R*)-1-(9-(*terc*-butil)-6-((1-(2-(dimetilamino)etil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-9*H*-purin-2-il)-4-fluoropirrolidin-3-il)acrilamida;
 N-((*S*)-1-(9-isopropil-6-((1-((*S*)-1-metilpirrolidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-9*H*-purin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida;
 5 N-((3*R*,4*R*)-1-(9-(*terc*-butil)-6-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-9*H*-purin-2-il)-4-fluoropirrolidin-3-il)acrilamida;
 N-((3*R*,4*R*)-4-fluoro-1-(9-isopropil-6-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-9*H*-purin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida;
 N-((3*R*,4*R*)-4-fluoro-1-(9-isopropil-6-((3-metoxi-1-((*R*)-1-metilpirrolidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-9*H*-purin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida;
 10 1-(*cis*-3*a*-fluoro-5-(9-isopropil-6-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)-9*H*-purin-2-il)hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol2(1*H*)-il)prop-2-en-1-ona;
 (*R*)-*N*-(4,4-difluoro-1-(9-isopropil-6-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)-9*H*-purin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida;
 N-((3*R*,4*R*)-1-(9-etil-6-((3-metoxi-1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-9*H*-purin-2-il)-4-fluoropirrolidin-3-il)acrilamida;
 15 N-((3*R*,4*R*)-1-(6-((1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)amino)-9-etil-9*H*-purin-2-il)-4-fluoropirrolidin-3-il)acrilamida;
 N-((3*R*,4*R*)-1-(9-etil-6-((3-metoxi-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)-9*H*-purin-2-il)-4-fluoropirrolidin-3-il)acrilamida;
 N-((3*R*,4*R*)-1-(6-((3-etil-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)-9-isopropil-9*H*-purin-2-il)-4-fluoropirrolidin-3-il)acrilamida;
 N-((3*R*,4*R*)-4-fluoro-1-(6-((3-metoxi-1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-9-metil-9*H*-purin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida;
 20 N-((3*R*,4*R*)-1-(9-etil-6-((3-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-9*H*-purin-2-il)-4-fluoropirrolidin-3-il)acrilamida;
 N-((3*R*,4*R*)-4-fluoro-1-(9-metil-6-((3-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-9*H*-purin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida;
 N-((3*R*,4*R*)-1-(6-((1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)amino)-9-metil-9*H*-purin-2-il)-4-fluoropirrolidin-3-il)acrilamida;
 25 N-((3*R*,4*R*)-4-fluoro-1-(6-((1-(2-hidroxiopropil)-3-metoxi-1*H*-pirazol-4-il)amino)-9-metil-9*H*-purin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida;
 N-((3*R*,4*R*)-4-fluoro-1-(6-((1-(2-hidroxiopropil)-3-metoxi-1*H*-pirazol-4-il)amino)-9-isopropil-9*H*-purin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida;
 N-((3*R*,4*R*)-4-fluoro-1-(9-isopropil-6-((5-metil-1-((*R*)-1-metilpirrolidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-9*H*-purin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida;
 30 N-((3*R*,4*R*)-1-(9-etil-6-((1-(2-hidroxiopropil)-3-metoxi-1*H*-pirazol-4-il)amino)-9*H*-purin-2-il)-4-fluoropirrolidin-3-il)acrilamida;
 N-((3*R*,4*R*)-4-fluoro-1-(9-isopropil-6-((3-metoxi-1-((*S*)-1-metilpirrolidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-9*H*-purin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida;
 35 N-((3*R*,4*R*)-1-(6-((1-etil-3-metoxi-1*H*-pirazol-4-il)amino)-9-metil-9*H*-purin-2-il)-4-fluoropirrolidin-3-il)acrilamida;
 N-((3*R*,4*R*)-1-(6-((4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)fenil)amino)-9-isopropil-9*H*-purin-2-il)-4-fluoropirrolidin-3-il)acrilamida; y
 N-((3*R*,4*R*)-1-(6-((4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-2-metoxifenil)amino)-9-isopropil-9*H*-purin-2-il)-4-fluoropirrolidin-3-il)acrilamida, o

40 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En determinadas realizaciones, el compuesto se selecciona entre:

- N-((3*R*,4*R*)-4-fluoro-1-(6-((3-metoxi-1-(1-metilazetidín-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-9-metil-9*H*-purin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida;
 N-((3*R*,4*R*)-4-fluoro-1-(6-((3-metoxi-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)-9-metil-9*H*-purin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida;
 45 N-((3*R*,4*R*)-4-fluoro-1-(9-isopropil-6-((3-metoxi-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)-9*H*-purin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida;
 N-((3*R*,4*R*)-1-(9-etil-6-((3-metoxi-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)-9*H*-purin-2-il)-4-fluoropirrolidin-3-il)acrilamida;
 N-((3*R*,4*R*)-4-fluoro-1-(9-metil-6-((3-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-9*H*-purin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida;
 50 N-((3*R*,4*R*)-1-(6-((1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)amino)-9-metil-9*H*-purin-2-il)-4-fluoropirrolidin-3-il)acrilamida;
 N-((3*R*,4*R*)-4-fluoro-1-(9-isopropil-6-((3-metoxi-1-((*S*)-1-metilpirrolidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-9*H*-purin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida;
 N-((3*R*,4*R*)-1-(6-((1-etil-3-metoxi-1*H*-pirazol-4-il)amino)-9-metil-9*H*-purin-2-il)-4-fluoropirrolidin-3-il)acrilamida;
 55 N-((3*R*,4*R*)-1-(6-((4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)fenil)amino)-9-isopropil-9*H*-purin-2-il)-4-fluoropirrolidin-3-il)acrilamida; y
 N-((3*R*,4*R*)-1-(6-((4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-2-metoxifenil)amino)-9-isopropil-9*H*-purin-2-il)-4-fluoropirrolidin-3-il)acrilamida, o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 60 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (Ia), fórmula (III) o fórmula (IIIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere a una combinación de un compuesto de fórmula (Ia), fórmula (IIIa) o fórmula (IIIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un agente antitumoral, para el tratamiento del cáncer.

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia), fórmula (IIIa) o fórmula (IIIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del crecimiento celular anómalo en un mamífero.

Realizaciones adicionales se refieren al caso en el que el crecimiento celular anómalo es cáncer.

Otras realizaciones se refieren al caso en el que el cáncer se selecciona entre el grupo que consiste en cáncer de células basales, cáncer por meduloblastoma, cáncer de hígado, rhabdomiocarcinoma, cáncer de pulmón, cáncer óseo, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza y cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer de ovario, cáncer de recto, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello del útero, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroidea, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, cáncer de la vejiga, cáncer del riñón o el uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central, linfoma primario del sistema nervioso central, tumores del eje espinal, glioma del pedúnculo cerebral y adenoma de la pituitaria, o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores.

Otras realizaciones se refieren al caso en el que el cáncer de pulmón es un cáncer de pulmón no microcítico.

20 **Descripción detallada de la invención**

En el presente documento se pueden usar las siguientes abreviaturas: ac. (acuoso); Boc (*tert*-butoxicarbonilo); Boc₂O (dicarbonato de di-*tert*-butilo); ca. (aproximadamente); CBZ-Cl (carbobencilocloruro); DAST (trifluoruro de dietilamino)azufre); DBAD (azodicarboxilato de dibencilo); DCM (diclorometano); DEA (dietilamina); DIEA (diisopropiletilamina); DIPEA (*N,N*-diisopropiletilamina); DMAP (4-dimetilaminopiridina); DMF (dimetilformamida); DMSO (dimetilsulfóxido); dppf (1,1'-bis(difenilfosfanil)ferroceno); EDC (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida); ee (exceso enantiomérico); eq (equivalente); Et (etilo); EtOH (etanol); EtOAc (acetato de etilo); FBS (suero de feto bovino); HOAc (ácido acético); HOBt (hidroxibenzotriazol); HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento); h (hora u horas); iPrOH (alcohol isopropílico); iPrOAc (acetato de isopropilo); LAH (hidruro de litio y aluminio); CLEM (cromatografía líquida-espectrometría de masas); LRMS (espectrometría de masas de baja resolución); mCPBA (ácido metacloroperoxibenzoico); Me (metilo); MeOH (metanol); min (minuto o minutos); MTBE (metil *tert*-butil éter); N (normal); N/A (no disponible); nBuLi (n-butilitio); nBuOH (alcohol n-butílico); N/D (no determinado); NMM (N-metilmorfolina); RMN (resonancia magnética nuclear); Pd/C (paladio sobre carbono); Ph (fenilo); RPMI (Roswell Park Memorial Institute); ta (temperatura ambiente); sat. (saturado); SFC (cromatografía de fluidos supercríticos); TEA (triethylamina); *tert*-PentOH (*tert*-alcohol pentílico); TFA (trifluoroacetato); THF (tetrahidrofurano); TLC (cromatografía de capa fina); TsOH (ácido tosílico); y UPLC (cromatografía líquida de resolución ultra-alta).

El término "halógeno", como se usa en el presente documento, se refiere a un átomo de flúor, cloro, bromo, o yodo o a flúor, cloro, bromo, o yodo. Además, el término "halógeno" se refiere a F, Cl, Br, o I. Los términos flúor, fluoro- y F, por ejemplo, se consideran como equivalentes en el presente documento.

El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente saturado que contiene, en determinadas realizaciones, de uno a seis, o de uno a tres átomos de carbono, que tienen restos lineales o ramificados. El término "alquilo C₁-C₆" se refiere a un radical alquilo que contiene de uno a seis átomos de carbono, que tienen restos lineales o ramificados. El término "C₁-C₆ alquilo" incluye en su definición los términos "alquilo C₁-C₃" y "alquilo C₁-C₄". Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, aunque no de forma limitativa, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *tert*-butilo, pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, isopentilo, neopentilo, (*R*)-2-metilbutilo, (*S*)-2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,3-dimetilpropilo, 2,3-dimetilbutilo, hexilo, y similares.

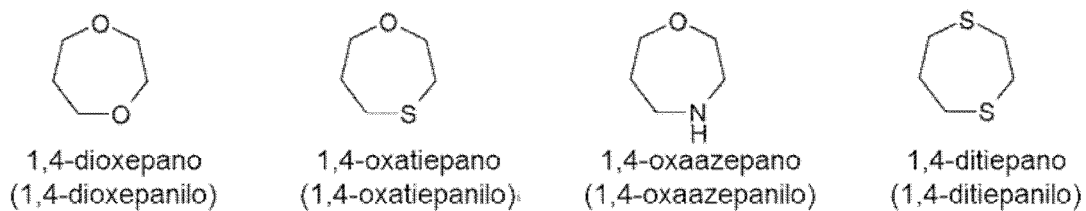
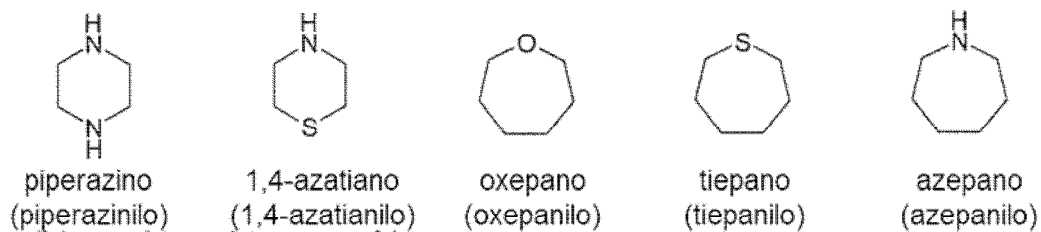
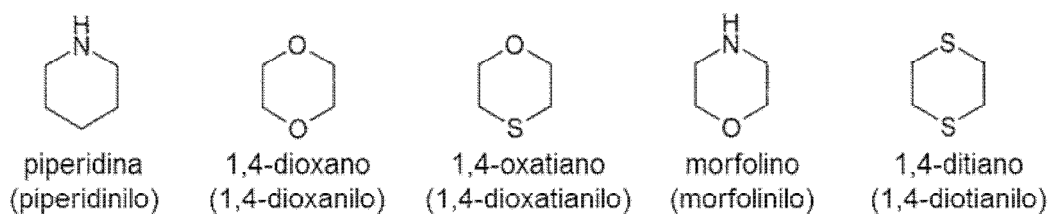
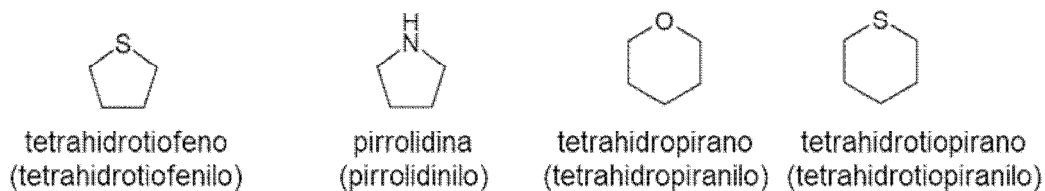
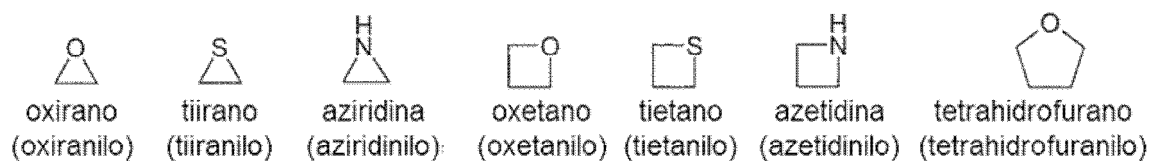
El término "alqueno", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente que contiene, en determinadas realizaciones, de dos a seis átomos de carbono que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono. Los radicales alqueno incluyen restos tanto lineales como ramificados. El término "alqueno C₂-C₆", se refiere a un radical alqueno que contiene de dos a seis átomos de carbono, que tienen restos lineales o ramificados. El doble enlace puede ser o no el punto de unión a otro grupo. Los grupos alqueno incluyen, aunque no de forma limitativa, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, butenilo, pentenilo, 3-hexenilo, y similares.

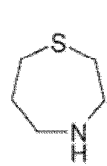
El término "alquino", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente que contiene, en determinadas realizaciones, de dos a seis átomos de carbono que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono. Los radicales alquino incluyen restos tanto lineales como ramificados. El término "alquino C₂-C₆", se refiere a un radical alquino que contiene de dos a seis átomos de carbono, que tienen restos lineales o ramificados. El triple enlace puede ser o no el punto de unión a otro grupo. Los grupos alquino incluyen, aunque no de forma limitativa, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, butinilo, pentinilo, 3-hexinilo, y similares.

El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical alquilo que está unido por un enlace simple a un átomo de oxígeno. El punto de unión de un radical alcoxi radical a una molécula es mediante el átomo de oxígeno. Un radical alcoxi se puede representar como alquil-O-. El término "alcoxi C₁-C₆", se refiere a un alcoxi radical que contiene de uno a seis átomos de carbono, que tienen restos lineales o ramificados. El término "alcoxi C₁-C₆" incluye dentro de su definición el término "alcoxi C₁-C₃". Los grupos alcoxi, incluyen, aunque no de forma limitativa, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, hexiloxi, y similares.

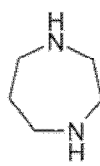
El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo de anillo carbocíclico no aromático, monocíclico, condensado o en puente, bicíclico o tricíclico que contiene, en determinadas realizaciones, de tres a diez átomos de carbono. Como se usa en el presente documento, un grupo cicloalquilo puede contener opcionalmente uno o dos dobles enlaces. El término "cicloalquilo" también incluye grupos de espirocicloalquilo, incluidos sistemas multianillo unidos por un único átomo. Los términos "cicloalquilo C₃-C₁₀", "cicloalquilo C₃-C₇", "cicloalquilo C₃-C₆", "cicloalquilo C₃-C₅", "cicloalquilo C₃-C₄", y "cicloalquilo C₅-C₇ cicloalquilo" contienen de tres a diez, de tres a siete, de tres a seis, de tres a cinco, de tres a cuatro, y de cinco a siete átomos de carbono, respectivamente. Los grupos cicloalquilo incluyen, aunque no de forma limitativa, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, octahidropentalenilo, octahidro-1H-indenilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[3.2.1]octanilo, biciclo[5.2.0]nonanilo, adamantanilo, y similares.

El término "heterocicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo de anillo carbocíclico no aromático, monocíclico, condensado o en puente, bicíclico o tricíclico, o espirocíclico, que contiene, en determinadas realizaciones, un total de tres a diez átomos en el anillo, en el que de uno a cuatro átomos del anillo son heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y en el que el átomo de azufre puede estar opcionalmente oxidado con uno o dos átomos de oxígeno, siendo los átomos del anillo restante átomos de carbono, con la condición de que dichos sistemas de anillos pueden no contener dos átomos de oxígeno adyacentes o dos átomos de azufre adyacentes. El anillo heterocicloalquilo también puede estar sustituido por un grupo oxo (=O) en cualquier átomo de carbono disponible. Los anillos pueden tener también uno o más dobles enlaces. Además, dichos grupos pueden estar unidos a los restantes compuestos de las realizaciones desveladas en el presente documento a través de bien un átomo de carbono o bien un heteroátomo, si es posible. Los términos "heterocicloalquilo de 3-10 miembros", "heterocicloalquilo de 3-7 miembros" y "heterocicloalquilo de 4-6 miembros" contienen de dos a nueve, de dos a seis, y de tres a cinco átomos de carbono, respectivamente. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen, aunque no de forma limitativa:





1,4-tioazepano
(1,4-tioazepanilo)



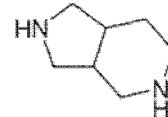
1,4-diazepano
(1,4-diazepanilo)



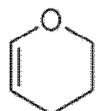
octahidro-ciclopenta[c]
pirrol
(octahidro-ciclopenta[c]
pirrolilo)



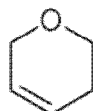
octahidro-pirrol[3,4-c]
pirrol
(octahidro-pirrol[3,4-c]
pirrolilo)



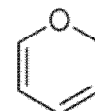
octahidro-1H-pirrol[3,4-
c]piridina
(octahidro-1H-pirrol[3,4-c]
piridinilo)



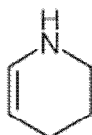
3,4-dihidro-2H-pirano
(3,4-dihidro-2H-piranilo)



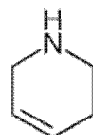
5,6-dihidro-2H-pirano
(5,6-dihidro-2H-piranilo)



2H-pirano
(2H-piranilo)



1,2,3,4-tetrahidropiridina
(1,2,3,4-tetrahidropiridinilo)



1,2,5,6-tetrahidropiridina
(1,2,5,6-tetrahidropiridinilo)

El término "arilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo obtenido a partir de un hidrocarburo aromático contenido en ciertas realizaciones, de seis a diez átomos de carbono. El término "arilo C₆-C₁₀" contiene de seis a diez átomos de carbono. Los ejemplos de tales grupos incluyen, aunque no de forma limitativa, fenilo y naftilo. El término "arilo" también incluye sistemas de anillos aromáticos policíclicos condensados en los que un anillo aromático está condensado con uno o más anillos. Los ejemplos incluyen, aunque no de forma limitativa, 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antracilo y 2-antracilo. También incluido dentro del ámbito del término "arilo", como se usa en el presente documento, se encuentra un grupo en que un anillo aromático está condensado con uno o más anillos no aromáticos, tales como en un indanilo, fenantridinilo, o tetrahidronaftilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo de aromático.

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

También se incluyen dentro del ámbito del término "heteroarilo de 5-12 miembros", como se usa en el presente

documento, los heterociclos de nitrógeno insaturado benzocondensados, que se refieren a un grupo heterocíclico en que un anillo heteroatómico está condensado con uno o más anillos aromáticos. Los ejemplos incluyen, aunque no de forma limitativa, indolinilo, isoindolinilo, y similares.

5 El término "tratar", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, significa invertir, mitigar, inhibir el progreso, o prevenir el trastorno o dolencia a la que se aplica dicho término, o uno o más síntomas de dicho trastorno o dolencia. El término "tratamiento", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, se refiere al acto de tratar, tal y como se ha definido "tratar" inmediatamente con anterioridad.

10 Como se usa en el presente documento, una cantidad "eficaz" se refiere a una cantidad de una sustancia, agente, compuesto, o composición, que sea de cantidad suficiente para dar como resultado una disminución en la gravedad de los síntomas de la enfermedad, un aumento en la frecuencia y duración de los periodos exentos de síntomas de la enfermedad, o la prevención de un desequilibrio o incapacidad debido a la patología -tanto en una sola dosis o de acuerdo con un régimen multidosis, solo o junto con otros agentes o sustancias. El experto en la técnica sería capaz de determinar dichas cantidades basándose en factores tales como el tamaño del sujeto, la gravedad de los síntomas del sujeto, y la composición o vía de administración particulares seleccionadas. El sujeto puede ser un mamífero humano o no humano (por ejemplo, conejo, rata, ratón, mono, u otro primate inferior).

15 Las realizaciones desveladas en el presente documento incluyen compuestos marcados con isótopos, que son idénticos a los enumerados en la fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III) o fórmula (IV), salvo por el hecho de que uno o más átomos están sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de las realizaciones desveladas en el presente documento incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, tales como, aunque no de forma limitativa, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , y ^{36}Cl , respectivamente. Los compuestos descritos en el presente documento y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del ámbito de las presentes realizaciones. Algunos compuestos marcados isotópicamente de las realizaciones desveladas en el presente documento, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos, tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en los ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos tritados, es decir, ^3H , y Los isótopos de carbono-14, es decir, ^{14}C , son especialmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede conseguir determinadas ventajas terapéuticas que dan como resultado mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo* o necesidad de dosificación inferiores y, de este modo, se pueden preferir en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de las realizaciones desveladas en el presente documento y los profármacos de los mismos se pueden preparar, generalmente, llevando a cabo los procedimientos divulgados en los Esquemas y/o en los Ejemplos y Preparaciones siguientes, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente disponible fácilmente por un reactivo no marcado isotópicamente.

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

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

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

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

Los compuestos descritos en el presente documento que incluyen un resto básico, tal como un grupo amino, pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con varios aminoácidos, además de con los ácidos anteriormente citados.

5 Las bases químicas que se pueden usar como reactivos para preparar las sales farmacéuticamente aceptables de las bases de dichos compuestos para los compuestos descritos en el presente documento que son de tipo ácido son las que forman sales de bases no tóxicas con dichos compuestos. Dichas sales de base no tóxicas incluyen, aunque no de forma limitativa, las obtenidas a partir de dichos cationes farmacológicamente aceptables tales como los cationes de metales alcalinos (por ejemplo, potasio y sodio) y cationes de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio y magnesio), amonio o sales de adición de amina solubles en agua tales como N-metilglucamina-(meglumina),
10 y de alcanolammonio inferior y otras de base de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de las realizaciones descritas en el presente documento incluyen todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros *cis* y *trans*) y todos los isómeros ópticos de los compuestos descritos en el presente documento (por ejemplo, los enantiómeros *R* y *S*), así como las mezclas racémicas, mezclas diastereoméricas, y otras mezclas de dichos isómeros. Aunque todos los estereoisómeros están abarcados en el ámbito de las reivindicaciones de los inventores, un experto en la técnica reconocerá que estereoisómeros específicos pueden ser preferibles en algunos casos.

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento pueden existir en formas tautoméricas diferentes, incluidas las formas enol e imina, y la forma ceto y enamina e isómeros geométricos, y mezclas de los mismos. Todas las mencionadas formas tautoméricas están incluidas en el ámbito de las presentes realizaciones.
20 Los tautómeros existen como mezclas de una configuración tautomérica en disolución. En forma sólida, predomina usualmente un tautómero. Incluso aunque solamente se describa un tautómero, las presentes realizaciones incluyen todos los tautómeros de los presentes compuestos.

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

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

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

30 El término 'solvato' se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende un compuesto descrito en el presente documento y uno o más moléculas disolventes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol.

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

35 Los compuestos descritos en el presente documento que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir como dos o más estereoisómeros. Cuando un compuesto descrito en el presente documento contiene un grupo alquenoilo o alquenileno, son posibles isómeros geométricos *cis/trans* (o *Z/E*). Cuando los isómeros estructurales son interconvertibles mediante una barrera de baja energía, puede producirse isomerismo tautomérico ('tautomerismo'). Este puede tomar la forma de tautomerismo de protones en los compuestos descritos en el presente documento que contienen, por ejemplo, un grupo imino, ceto u oxima, o el denominado tautomerismo de valencia en compuestos que contienen un resto aromático. Un único compuesto puede mostrar más de un tipo de isomería.

45 Dentro de ámbito de las presentes realizaciones están incluidos todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos descritos en el presente documento, incluyendo compuestos que muestran más de un tipo de isomería, y mezclas de uno o más de los mismos. También se incluyen sales de adición de ácidos o de bases en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, d-lactato o l-lisina, o racémicos, por ejemplo, dl-tartrato o dl-arginina.

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

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

Alternativamente, el racemato (o un precursor racémico) se puede hacer reaccionar con un compuesto adecuado ópticamente activo, por ejemplo, un alcohol, o, cuando un compuesto descrito en el presente documento contiene un resto ácido o básico, una base o ácido tal como 1-feniletilamina o ácido tartárico. La mezcla diastereomérica
55

resultante se puede separar mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada, y uno o ambos de los diastereoisómeros convertirse en el(los) correspondiente(s) enantiómero(s) puro(s) por medios bien conocidos por el experto en la técnica.

5 "Crecimiento celular anómalo", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, se refiere a un crecimiento celular que es independiente de los mecanismos reguladores normales (por ejemplo, pérdida de la inhibición por contacto). Esto incluye el crecimiento anómalo de: (1) células tumorales (tumores) que proliferan al expresar una tirosina quinasa mutada o una expresión en exceso de un receptor de tirosina quinasa; (2) células benigna y neoplásicas de otras enfermedades proliferativas en las que se produce una activación anómala de la tirosina quinasa; (3) cualesquiera tumores que proliferan mediante el receptores de las tirosina quinasa; (4) 10 cualesquiera tumores que proliferan mediante una activación anómala de serina/treonina quinasa; y (5) células benigna y neoplásicas de otras enfermedades proliferativas en las que se produce una activación anómala de la serina/treonina quinasa.

En algunas realizaciones, el crecimiento celular anómalo es cáncer.

15 En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona entre el grupo que consiste en cánceres de pulmón, cáncer óseo, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza y cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer de ovario, cáncer de recto, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello del útero, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula 20 suprarrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, cáncer de la vejiga, cáncer del riñón o el uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, tumores del eje espinal, glioma del pedúnculo cerebral, adenoma de la pituitaria, o una combinación de dos o más de los cánceres anteriores.

25 Realizaciones adicionales se refieren a los compuestos para su uso en el tratamiento de tumores sólidos cancerosos en un mamífero.

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

30 Otras realizaciones se refieren a los compuestos para su uso en el tratamiento del cáncer de pulmón. Otras realizaciones se refieren al tratamiento de un cáncer de pulmón no microcítico. Incluso otras realizaciones se refieren al tratamiento de un cáncer de pulmón no microcítico, que es resistente al tratamiento con gefitinib o erlotinib.

35 Otras realizaciones se refieren a una combinación de un compuesto de la invención con un agente antitumoral para su uso en el tratamiento del crecimiento celular anómalo en un mamífero. El agente antitumoral se puede seleccionar del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, radiación, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, anticuerpos, citotóxicos, anti-hormonas, y antiandrógenos.

40 Otras realizaciones se refieren a una combinación de un compuesto de fórmula (Ia), fórmula (IIIa) o fórmula (IIIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un agente antitumoral, para el tratamiento del cáncer. El agente antitumoral se puede seleccionar del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, radiación, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, anticuerpos, citotóxicos, anti-hormonas, y antiandrógenos.

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

50 En una realización, el crecimiento celular anómalo es cáncer, incluyendo, aunque no de forma limitativa, cáncer de pulmón, cáncer óseo, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza y cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer de ovario, cáncer de recto, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello del útero, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, cáncer de la vejiga, cáncer del riñón o el uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central (SNC), 55 linfoma primario del SNC, tumores del eje espinal, glioma del pedúnculo cerebral, adenoma de la pituitaria, o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores. En una realización, el procedimiento comprende administrar a un mamífero una cantidad de un compuesto descrito en el presente documento que es eficaz para tratar dicho tumor sólido canceroso. En una realización preferida, el tumor sólido canceroso es cáncer de mama, pulmón, colon,

cerebro, próstata, estómago, de páncreas, de ovario, de piel (melanoma), endocrino, de útero, testicular, y de vejiga.

En otra realización, dicho crecimiento celular anómalo es una enfermedad proliferativa benigna, incluyendo, aunque no de forma limitativa, psoriasis, hipertrofia prostática benigna o restinosis.

5 Realizaciones adicionales se refieren a una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del crecimiento celular anómalo en un mamífero, incluido un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, que sea eficaz para tratar el crecimiento celular anómalo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización de dicha composición, dicho crecimiento celular anómalo es cáncer, incluyendo, aunque no de forma limitativa, cáncer de pulmón, cáncer óseo, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza y cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer de ovario, cáncer de recto, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello del útero, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroidea, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, cáncer de la vejiga, cáncer del riñón o el uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, tumores del eje espinal, glioma del pedúnculo cerebral, adenoma de la pituitaria, o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores. En otra realización de dicha composición farmacéutica, dicho crecimiento celular anómalo es una enfermedad proliferativa benigna, incluyendo, aunque no de forma limitativa, psoriasis, hipertrofia prostática benigna o restinosis.

Algunas realizaciones contemplan una composición farmacéutica para el crecimiento celular anómalo en la que la composición incluye un compuesto descrito en el presente documento, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo,

25 que sea eficaz para tratar el crecimiento celular anómalo, y otro agente antitumoral. El agente antitumoral se puede seleccionar del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, anticuerpos, citotóxicos, anti-hormonas, y antiandrógenos.

Otras realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento de un trastorno asociado con la angiogénesis en un mamífero, incluido un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto descrito en el presente documento, como se ha definido anteriormente, o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, que sea eficaz para tratar dicho trastorno junto con uno o más agentes antitumorales anteriormente relacionados. Dichos trastornos incluyen tumores cancerosos tales como melanoma; trastornos oculares tales como degeneración macular relacionada con la edad, síndrome de histoplasmosis ocular supuesto, y neovascularización retinal derivada de retinopatía diabética proliferativa; artritis reumatoide; trastornos de pérdida de hueso tales como osteoporosis, enfermedad de Paget, hipercalcemia humoral neoplásica, hipercalcemia derivada de la metástasis al hueso, y osteoporosis inducida por tratamiento con glucocorticoides; restenosis coronaria; y algunas infecciones microbianas incluidas las asociadas con microbios patógenos seleccionados entre adenovirus, hantavirus, Borrelia burgdorferi, Yersinia spp., Bordetella pertussis, y el grupo de Streptococcus A.

40 Algunas realizaciones se refieren a una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del crecimiento celular anómalo en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con una cantidad de una o más sustancias seleccionadas entre agentes antiangiogénesis, inhibidores de la transducción de la señal (por ejemplo, inhibición del medio por el cual las moléculas reguladoras controlan los procesos fundamentales del crecimiento y diferenciación celular, y supervivencia comunicada dentro de la célula), y agentes antiproliferativos, en cantidades que son conjuntamente eficaces para tratar dicho crecimiento celular anómalo.

Los agentes antiangiogénesis, tales como los inhibidores de MMP-2 (metaloproteinasa de la matriz 2), inhibidores de MMP-9 (metaloproteinasa de la matriz 9), inhibidores de COX-II (ciclooxigenasa II), se pueden usar junto con un compuesto descrito en el presente documento en los procedimientos y composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento. Los ejemplos de inhibidores de COX-II útiles incluyen CELEBREX™ (celecoxib), Bextra (valdecoxib), paracoxib, Vioxx (rofecoxib), y Arcoxia (etoricoxib). Los ejemplos de inhibidores de las metaloproteinasas de la matriz se describen en los documentos WO 96/33172 (publicado el 24 de octubre de 1996), WO 96/27583 (publicado el 7 de marzo de 1996), solicitud de patente europea n.º 97304971.1 (presentada el 8 de julio de 1997), solicitud de patente europea n.º 99308617.2 (presentada el 29 de octubre de 1999), WO 98/07697 (publicado el 26 de febrero de 1998), WO 98/03516 (publicado el 29 de enero de 1998), WO 98/34918 (publicado el 13 de agosto de 1998), WO 98/34915 (publicado el 13 de agosto de 1998), WO 98/33768 (publicado el 6 de agosto de 1998), WO 98/30566 (publicado el 16 de julio de 1998), solicitud de patente europea n.º 606.046 (publicada el 13 de julio de 1994), solicitud de patente europea n.º 931.788 (publicada el 28 de julio de 1999), WO 90/05719 (publicado el 31 de mayo de 1990), WO 99/52910 (publicado el 21 de octubre de 1999), WO 99/52889 (publicado el 21 de octubre de 1999), WO 99/29667 (publicado el 17 de junio de 1999), solicitud Internacional PCT n.º

PCT/IB98/01113 (presentada el 21 de julio de 1998), solicitud de patente europea n.º 99302232.1 (presentada el 25 de marzo de 1999), solicitud de patente británica con número 9912961.1 (presentada el 3 de junio de 1999), solicitud de patente provisional estadounidense n.º 60/148,464 (presentada el 12 de agosto de 1999), patente de Estados Unidos 5.863.949 (concedida el 26 de enero de 1999), patente de Estados Unidos 5.861.510 (concedida el 19 de enero de 1999), y publicación de patente europea 780.386 (publicada el 25 de junio de 1997). Los inhibidores de MMP-2 y MMP-9 preferidos son los que tienen poca o ninguna actividad inhibidora de MMP-1. Más preferidos, son aquellos que inhiben selectivamente MMP-2 y/o MMP-9 con respecto al resto de metaloproteinasas de la matriz (es decir MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12, y MMP-13).

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

ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(1-hidroxicarbamoil-ciclopentil)-amino]-propiónico;
 hidroxiamida del ácido 3-exo-3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-8-oxa-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido (2*R*,3*R*) 1-[4-(2-cloro-4-fluoro-benciloxi)-bencenosulfonil]-3-hidroxi-3-metilpiperidina-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 4-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahidro-piran-4-carboxílico;
 ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(1-hidroxicarbamoil-ciclobutil)-amino]-propiónico;
 hidroxiamida del ácido 4-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahidro-piran-4-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 3-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahidro-piran-3-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido (2*R*, 3*R*) 1-[4-(4-fluoro-2-metil-benciloxi)-bencenosulfonil]-3-hidroxi-3-metil-piperidina-2-carboxílico;
 ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(1-hidroxicarbamoil-1-metil-etil)-amino]-propiónico;
 ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(4-hidroxicarbamoil-tetrahidro-piran-4-il)-amino]-propiónico;
 hidroxiamida del ácido 3-exo-3-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-8-oxa-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 3-endo-3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-8-oxa-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico; e
 hidroxiamida del ácido 3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahidro-furan-3-carboxílico; y

sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

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

inhibidores del receptor de ErbB2, tales como GW-282974 (Glaxo Wellcome plc), y los anticuerpos monoclonales AR-209 (Aronex Pharmaceuticals Inc. de The Woodlands, Texas, EE.UU.) y 2B-1 (Chiron), se pueden administrar junto con un compuesto descrito en el presente documento. Dichos inhibidores de erbB2 incluyen Herceptin, 2C4, y pertuzumab. Dichos inhibidores de erbB2 incluyen los descritos en los documentos WO 98/02434 (publicado el 22 de enero de 1998), WO 99/35146 (publicado el 15 de julio de 1999), WO 99/35132 (publicado el 15 de julio de 1999), WO 98/02437 (publicado el 22 de enero de 1998), WO 97/13760 (publicado el 17 de abril de 1997), WO 95/19970 (publicado el 27 de julio de 1995), patente de Estados Unidos 5.587.458 (concedida el 24 de diciembre de 1996), y la patente de Estados Unidos 5.877.305 (concedida el 2 de marzo de 1999). Los inhibidores del receptor de ErbB2 útiles en las realizaciones descritas en el presente documento también se describen en la solicitud de patente provisional estadounidense con n.º 60/117.341, presentada el 27 de enero de 1999, y en la solicitud de patente provisional estadounidense con n.º 60/117.346, presentada el 27 de enero de 1999. Otros inhibidores del receptor erbB2 incluyen TAK-165 (Takeda) y GW-572016 (Glaxo-Wellcome).

Otros diversos compuestos, tales como derivados de estireno, también se ha demostrado que tienen propiedades como inhibidores de la tirosina quinasa, y algunos inhibidores de la tirosina quinasa también se han identificado como inhibidores del receptor de erbB2. Más recientemente, cinco publicaciones de patente europea, concretamente, los documentos EP 0 566 226 A1 (publicada el 20 de octubre de 1993), EP 0 602 851 A1 (publicada el 22 de junio de 1994), EP 0 635 507 A1 (publicada el 25 de enero de 1995), EP 0 635 498 A1 (publicada el 25 de enero de 1995) y EP 0 520 722 A1 (publicada el 30 de diciembre de 1992), citan determinados derivados bicíclicos,

en particular derivados de quinazolina, que tienen propiedades anticancerosas resultado de sus propiedades como inhibidores de la tirosina quinasa. Además, la solicitud de patente mundial WO 92/20642 (publicada el 26 de noviembre de 1992) se refiere a determinados compuestos de arilo y heteroarilo bis-mono y bicíclicos como inhibidores de la tirosina quinasa que son útiles en la inhibición de la proliferación celular anómala. Las solicitudes de patente internacional WO96/16960 (publicada el 6 de junio de 1996), WO 96/09294 (publicado el 6 de marzo de 1996), WO 97/30034 (publicado el 21 de agosto de 1997), WO 98/02434 (publicado el 22 de enero de 1998), WO 98/02437 (publicada el 22 de enero de 1998) y WO 98/02438 (publicada el 22 de enero de 1998), también se refieren a derivados heteroaromáticos bicíclicos sustituidos como inhibidores de la tirosina quinasa que son útiles para el mismo fin. Otras solicitudes de patente que se refieren a compuestos anticancerosos son la solicitud de patente mundial WO00/44728 (publicada el 3 de agosto de 2000), el documento EP 1029853A1 (publicado el 23 de agosto de 2000), y el documento WO01/98277 (publicado el 12 de diciembre de 2001).

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

Los inhibidores de c-Met se pueden administrar junto con un compuesto de la presente invención. Dichos inhibidores de c-Met incluyen crizotinib y ARQ-197. Los anticuerpos monoclonales inhibidores de c-Met, tales como METMab, también se pueden combinar con un compuesto de la presente invención.

Los inhibidores de la muerte celular programada 1 (PD-1) se pueden administrar junto con un compuesto de la presente invención. Dichos agentes inmunooncogénicos contra PD-1 incluyen anticuerpos monoclonales dirigidos contra PD-1, nivolumab y pembrolizumab.

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

Un compuesto descrito en el presente documento también se puede usar con otros agentes útiles para tratar el crecimiento celular anómalo o el cáncer, incluyendo, aunque no de forma limitativa, agentes capaces de potenciar las respuestas inmunitarias antitumorales, tales como CTLA4 (antígeno de linfocito citotóxico 4), anticuerpos, y otros agentes capaces de bloquear CTLA4; y agentes antiproliferativos tales como otros inhibidores de la proteína farnesil transferasa, por ejemplo los inhibidores de la proteína farnesil transferasa descritos en las referencias citadas en la sección de "Antecedentes", más arriba. Los anticuerpos de CTLA4 específicos que se pueden utilizar en las presentes realizaciones incluyen los descritos en la solicitud de patente provisional estadounidense 60/113.647 (presentada el 23 de diciembre de 1998).

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

Los compuestos descritos en el presente documento se pueden usar solos o junto con uno o más de una diversidad de agentes antineoplásicos o agentes de cuidados paliativos. Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento se pueden usar con agentes citotóxicos, por ejemplo, uno o más seleccionados del grupo que consiste en una camptotecina, irinotecan HCl (Camptosar), edotecarina, SU-11248, epirubicina (Ellence), docetaxel (Taxotere), paclitaxel, rituximab (Rituxan), bevacizumab (Avastin), mesilato de imatinib (Gleevec), Erbitux, gefitinib (Iressa), y combinaciones de los mismos. Algunas realizaciones también contemplan el uso de los compuestos descritos en el presente documento junto con terapia hormonal, por ejemplo, exemestano (Aromasin), Lupron, anastrozol (Arimidex), citrato de tamoxifeno (Nolvadex), Trelstar, y combinaciones de los mismos. Además, algunas realizaciones proporcionan un compuesto descrito en el presente documento solo o junto con uno o más productos para cuidados paliativos, por ejemplo, un producto seleccionado del grupo que consiste en Filgrastim (Neupogen), ondansetron (Zofran), Fragmin, Procrit, Aloxi, Emend, o combinaciones de los mismos. Dicho tratamiento conjunto

se puede conseguir mediante la dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento.

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

10 Los agentes alquilantes incluyen, aunque no de forma limitativa, N-óxido de la mostaza de nitrógeno, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, busulfán, mitobronitol, carbocina, tiotepa, ranimustina, nimustina, temozolomida, AMD-473, altretamina, AP-5280, apaziquona, brostalicina, bendamustina, carmustina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, ifosfamida, KW-2170, mafosfamida, y mitolactol; compuestos alquilantes coordinados con platino incluyen, aunque no de forma limitativa, cisplatino, carboplatino, eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, oxaliplatino o satrplatino.

15 Los antimetabolitos incluyen, aunque no de forma limitativa, metotrexato, ribósido 6-mercaptopurina, mercaptopurina, 5-fluorouracilo (5-FU) solo o combinado con leucovorina, tegafur, UFT, doxifluridina, carmofur, citarabina, citarabina ocfosfato, enocitabina, S-1, gemcitabina, fludarabina, 5-azacitidina, capecitabina, cladribina, clofarabina, decitabina, eflornitina, etinilcitadina, citosina arabinósido, hidroxiaurea, TS-1, melfalán, nelarabina, nolatrexed, ocfosfato, premetrexed disódico, pentostatina, pelitrexol, raltitrexed, triapina, trimetrexato, vidarabina, vincristina, vinorelbina; o por ejemplo, uno de los antimetabolitos preferidos desvelados en la solicitud de patente europea n.º 239362 tal como ácido N-(5-[N-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazolin-6-ilmetil)-N-metilamino]-2-tenoilo)-L-glutámico.

20

Los antibióticos incluyen, aunque no de forma limitativa: aclarrubicina, actinomicina D, amrubicina, anamicina, bleomicina, daunorrubicina, doxorubicina, elsamitrucina, epirubicina, galarubicina, idarrubicina, mitomicina C, nemorubicina, neocarzinostatina, peplomicina, pirarrubicina, rebecamicina, estimalamer, estreptozocina, valrubicina o zinostatina.

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

30 Las sustancias antitumorales derivadas de planta incluyendo, por ejemplo, las seleccionadas entre inhibidores mitóticos, por ejemplo vinblastina, docetaxel (Taxotere) y paclitaxel.

35 Los agentes citotóxicos inhibidores de la topoisomerasa incluyen uno o más agentes seleccionados entre el grupo que consiste en aclarrubicina, amonafide, belotecan, camptotecina, 10-hidroxycamptotecina, 9-aminocamptotequina, diflomotecan, irinotecan HCl (Camptosar), edotecarina, epirubicina (Ellence), etopósido, exatecan, gimitecan, lurtotecan, mitoxantrona, pirarrubicina, pixantrona, rubitecan, sobuzoxano, SN-38, taflupósido, y topotecan, y combinaciones de los mismos.

40 Las sustancias inmunitarias incluyen interferones y otros numerosos potenciadores inmunitarios. Los interferones incluyen interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón, alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-1a o interferón gamma-n1. Otros agentes incluyen PF3512676, filgrastim, lentinano, sizoflan, TheraCys, ubenimex, WF-10, aldesleuquina, alemtuzumab, BAM-002, dacarbazina, daclizumab, denileukina, ozogamicina de gemtuzumab, ibritumomab, imiquimod, lenograstim, lentinano, vacuna del melanoma (Corixa), molgramostim, OncoVAX-CL, sargramostim, tasonermina, teceleukina, timalasina, tositumomab, Virulizin, Z-100, epratuzumab, mitumomab, oregovomab, pentumomab, Provenge.

45 Los modificadores de la respuesta biológica son agentes que modifican los mecanismos de defensa de los organismos vivos o sus respuestas biológicas, tales como la supervivencia, crecimiento, o diferenciación de las células de los tejidos para dirigirlos a tener actividad antitumoral. Dichos agentes incluyen krestina, lentinano, sizofiran, picibanilo, o ubenimex.

50 Otros agentes antineoplásicos incluyen alitretinoína, ampligen, atrasentan bexaroteno, bortezomib, Bosentan, calcitriol, exisulind, finasterida, fotemustina, ácido ibrandónico, miltefosina, mitoxantrona, L-asparaginasa, procarbazina, dacarbazina, hidroxycarbamida, pegaspargasa, pentostatina, tazarotne, TLK-286, Velcade, Tarceva, o tretinoína.

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

55 Los compuestos coordinados con platino incluyen, aunque no de forma limitativa, cisplatino, carboplatino, nedaplatino, u oxaliplatino.

Los derivados de camptotecina incluyen, aunque no de forma limitativa, camptotecina, 10-hidroxicamptotecina, 9-aminocamptotequina, irinotecano, SN-38, edotecarina, y topotecan.

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

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

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

10 Los modificadores de la respuesta biológica incluyen agentes que modifican los mecanismos de defensa de los organismos vivos o sus respuestas biológicas, tales como la supervivencia, crecimiento, o diferenciación de las células de los tejidos para dirigirlos a tener actividad antitumoral. Dichos agentes incluyen, por ejemplo, krestina, lentinano, sizofiran, picibanilo, y ubenimex.

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

- 15 Dichas realizaciones también se refieren a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (Ia), (IIIa) o (IIIb), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente en el presente documento junto con un adyuvante, diluyente o vehículo.

20 Para los usos terapéuticos anteriormente mencionados la dosificación administrada variará, por supuesto, con el compuesto utilizado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado. La dosificación diaria del compuesto de fórmula (Ia), (IIIa) o (IIIb), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede estar en el intervalo de 1 mg a 1 gramo, preferentemente de 1 mg a 250 mg, más preferentemente de 10 mg a 100 mg.

Las presentes realizaciones también abarcan composiciones de liberación continua.

25 La administración de los compuestos descritos en el presente documento (denominados a partir de ahora en el presente documento "principio(s) activo(s)") se pueden llevar a cabo por cualquier procedimiento que permita la administración de los compuestos al sitio de acción. Estos procedimientos incluyen vías orales, vías intraduodenales, inyección parenteral (incluida la intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión), tópica, y administración rectal.

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

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

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

50 Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o cargas inertes, agua y diversos disolventes orgánicos. Las composiciones farmacéuticas pueden, si se desea, contener ingredientes adicionales tales como aromatizantes, aglutinantes, excipientes y similares. Así, para la administración por vía oral, los comprimidos que contienen varios excipientes, tales como ácido cítrico, se pueden emplear junto con varios disgregantes tales como almidón, ácido algínico, y determinados silicatos complejos, y con agentes aglutinantes tales como sacarosa, gelatina y goma arábiga. Además, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco frecuentemente son útiles con fines de formación de comprimidos. Las composiciones sólidas de tipo similar también se pueden emplear en cápsulas de gelatina duras y blandas rellenas. Los materiales preferidos, para lo anterior,

55

incluyen lactosa o azúcar lácteo y polietilenglicoles de elevado peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas o elixires para la administración por vía oral, el principio activo incluido en las mismas se puede combinar con varios agentes edulcorantes o aromatizantes, materias colorantes o tintes y, si se desea, agentes emulsionantes o agentes de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina, o combinaciones de los mismos.

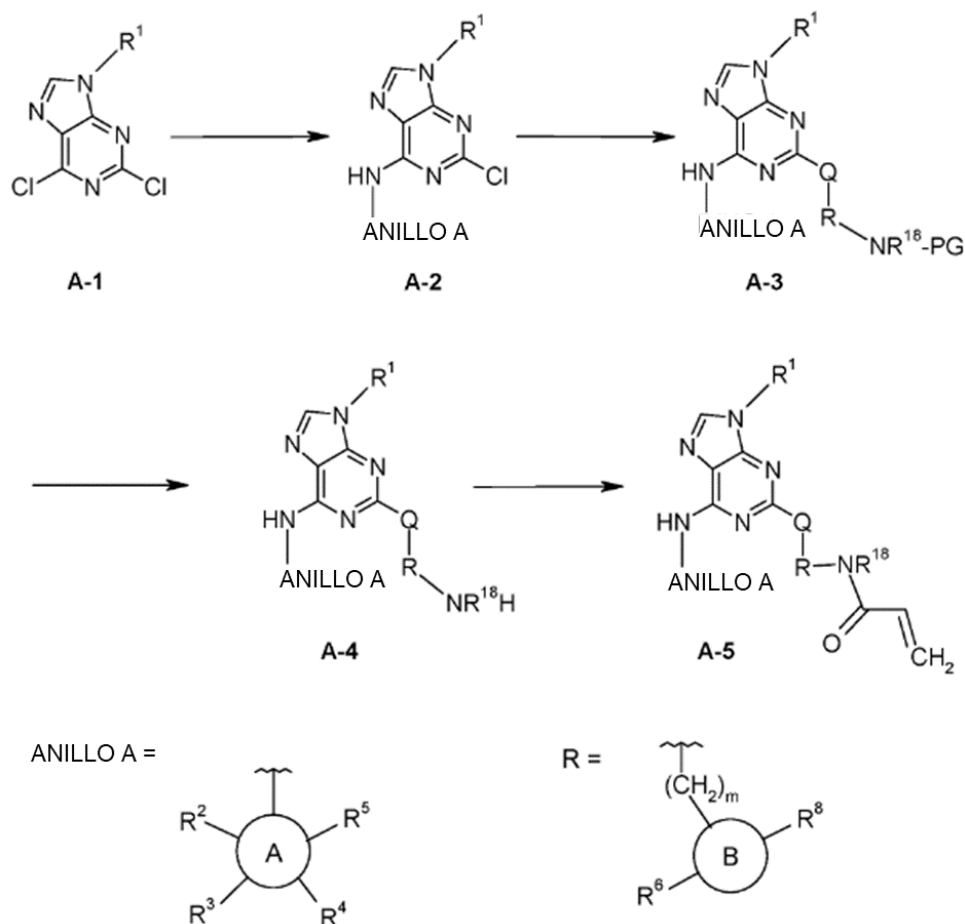
Los ejemplos y preparaciones que se proporcionan a continuación ilustran y ejemplifican adicionalmente los compuestos descritos en el presente documento, y los procedimientos para preparar dichos compuestos. En los ejemplos siguientes, las moléculas con un único centro quiral, a menos que se indique de otra manera, existen como una mezcla racémica. Las moléculas con dos o más centros quirales, a menos que se indique de otra manera, existen como una mezcla racémica de diaestereómeros. Pueden obtenerse enantiómeros/diastereómeros individuales según procedimientos conocidos de por los expertos en la materia.

En los ejemplos mostrados, las formas salinas se aislaron ocasionalmente como consecuencia de los aditivos añadidos a la fase móvil durante la purificación cromatográfica por HPLC. En estos casos, sales tales como formiato, trifluoroacetato y acetato se aislaron y sometieron a ensayo sin procesamiento adicional. Un experto habitual en la materia podrá reconocer que se puede obtener la forma de base libre según metodología estándar (tal como mediante el uso de columnas de intercambio iónico, o realizando meras extracciones básicas usando una solución acuosa levemente básica).

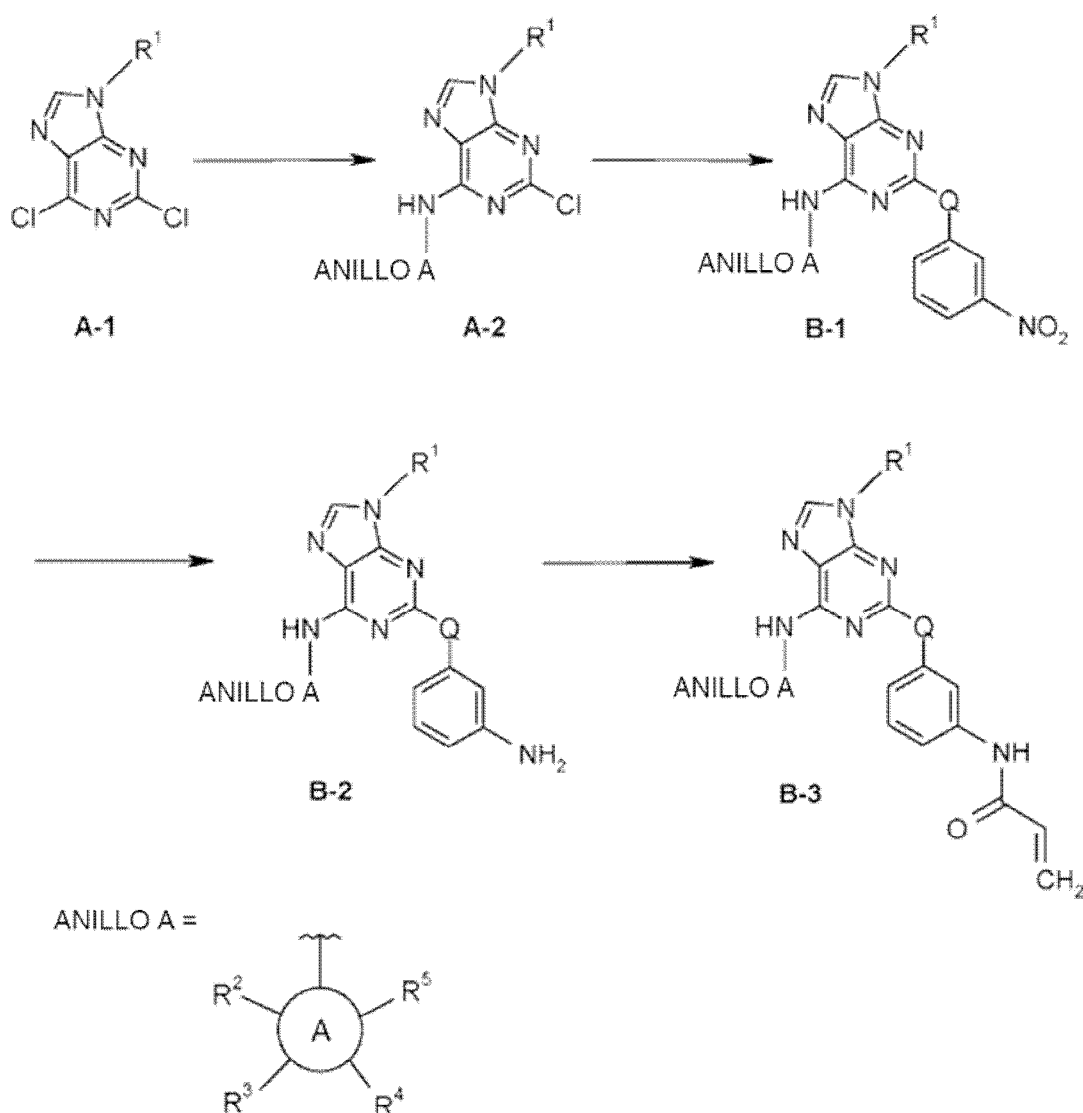
En general, los compuestos descritos en el presente documento se pueden preparar según procesos conocidos en la técnica química, especialmente con la descripción incluida en el presente documento. Algunos procesos para la fabricación de los compuestos descritos en el presente documento se proporcionan como características adicionales de las realizaciones y se ilustran en los esquemas de reacción proporcionados a continuación y en la sección experimental.

Salvo que se indique otra cosa, las variables de los Esquemas A-F tienen el mismo significado que se ha definido en el presente documento.

Esquema A:

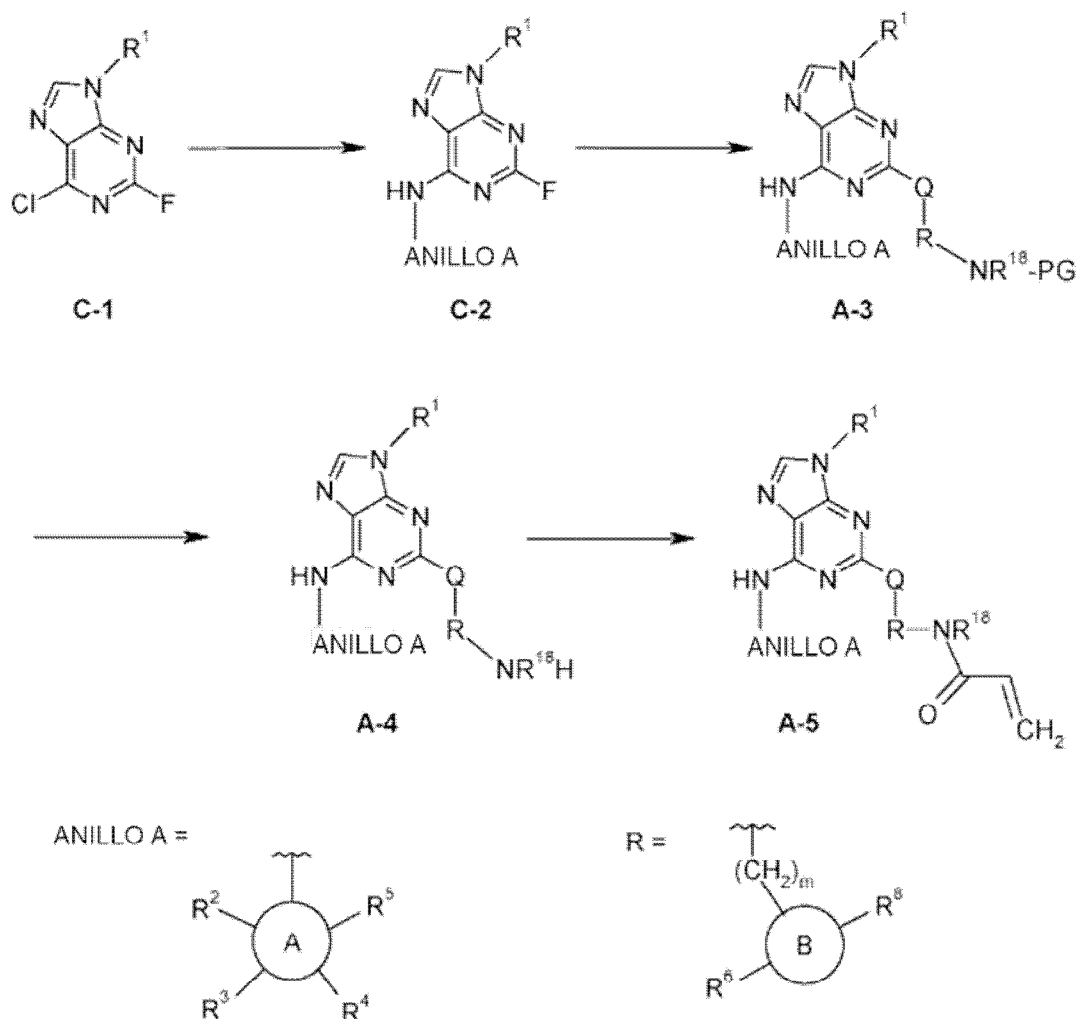


Como se ilustra en el **Esquema A**, el derivado de 2,6-dicloro-9H-purina **A-1** se somete a una sustitución aromática nucleófila, que se define como un desplazamiento de un haluro aromático reactivo mediante un nucleófilo, y por lo general se denomina en el presente documento como condiciones S_NAr . Las condiciones S_NAr están bien mediadas por ácido, tal como mediante el tratamiento con un ácido aminoheterociclo apropiado en presencia de un ácido adecuado, tal como TFA o una sal de clorhidrato del aminoheterociclo, en un disolvente adecuado, tal como iPrOH, o mediado con base, tal como mediante el tratamiento con un ácido aminoheterociclo apropiado en presencia de una base adecuada, tal como DIPEA, en un disolvente adecuado tal como nBuOH, para dar como resultado la 2-cloropurina **A-2**. El posterior desplazamiento del cloro con una metodología mediada por paladio o tratamiento en condiciones S_NAr da como resultado la purina sustituida **A-3**. La desprotección (eliminación del grupo protector) en condiciones convencionales conocidas en la técnica proporciona **A-4**. La acilación bien con un cloruro de acilo o bien con metodología de acoplamiento de amida con un ácido adecuado da como resultado **A-5**.

Esquema B:

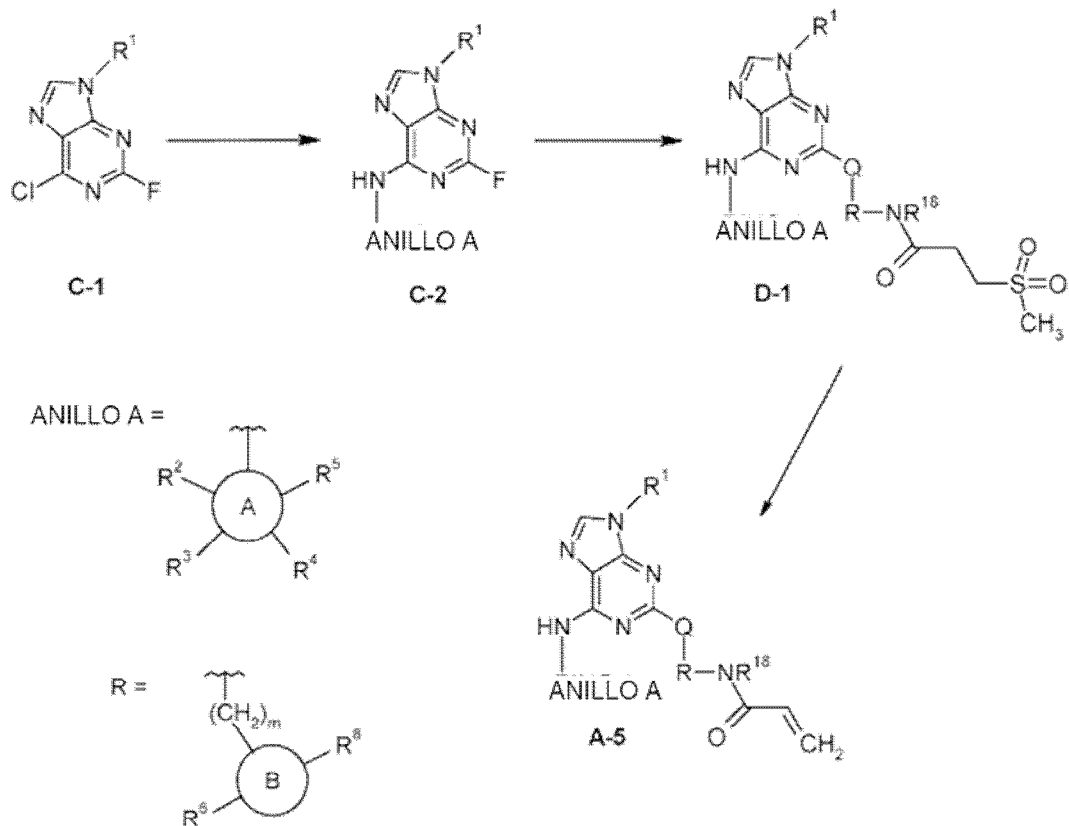
Como se ilustra en el **Esquema B**, el derivado de 2,6-dicloro-9H-purina **A-1** se somete a condiciones S_NAr . Las condiciones S_NAr están bien mediadas por ácido, tal como mediante el tratamiento con un ácido aminoheterociclo apropiado en presencia de un ácido adecuado, tal como TFA o una sal de clorhidrato del aminoheterociclo, en un disolvente adecuado, tal como iPrOH, o mediado con base, tal como mediante el tratamiento con un ácido aminoheterociclo apropiado en presencia de una base adecuada, tal como DIPEA, en un disolvente adecuado tal como nBuOH, para dar como resultado la 2-cloropurina **A-2**. El posterior desplazamiento del cloro con una anilina con una metodología mediada por paladio o un fenóxido (generado mediante el uso de una base adecuada tal como hidruro sódico en THF) da como resultado la purina sustituida **B-1**. La nitrorreducción en condiciones convencionales conocidas en la técnica proporciona **B-2**. La acilación bien con un cloruro de acilo o bien con metodología de acoplamiento de amida con un ácido adecuado da como resultado **B-3**.

Esquema C:



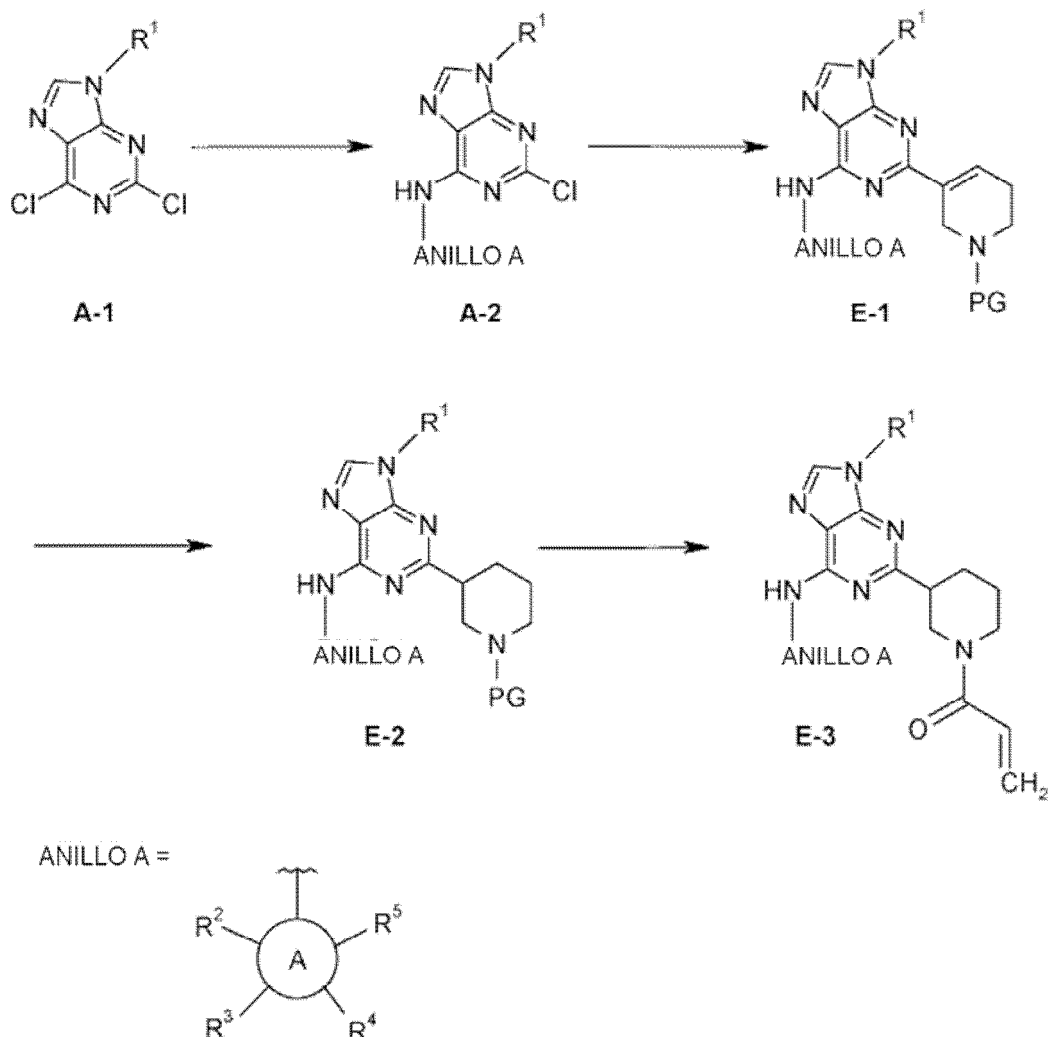
Como se ilustra en el **Esquema C**, el derivado de 2-fluoro-6-cloro-9*H*-purina **C-1** se somete a condiciones S_NAr . Las condiciones S_NAr están bien mediadas por ácido, tal como mediante el tratamiento con un ácido aminoheterociclo apropiado en presencia de un ácido adecuado, tal como TFA o una sal de clorhidrato del aminoheterociclo, en un disolvente adecuado, tal como *i*PrOH, o mediado con base, tal como mediante el tratamiento con un ácido aminoheterociclo apropiado en presencia de una base adecuada, tal como DIPEA, en un disolvente adecuado tal como *n*BuOH, para dar como resultado la 2-fluoropurina **C-2**. El tratamiento posterior en condiciones S_NAr da como resultado la purina sustituida **A-3**. La desprotección (eliminación del grupo protector) en condiciones convencionales conocidas en la técnica proporciona **A-4**. La acilación bien con un cloruro de acilo o bien con metodología de acoplamiento de amida con un ácido adecuado da como resultado **A-5**.

Esquema D:



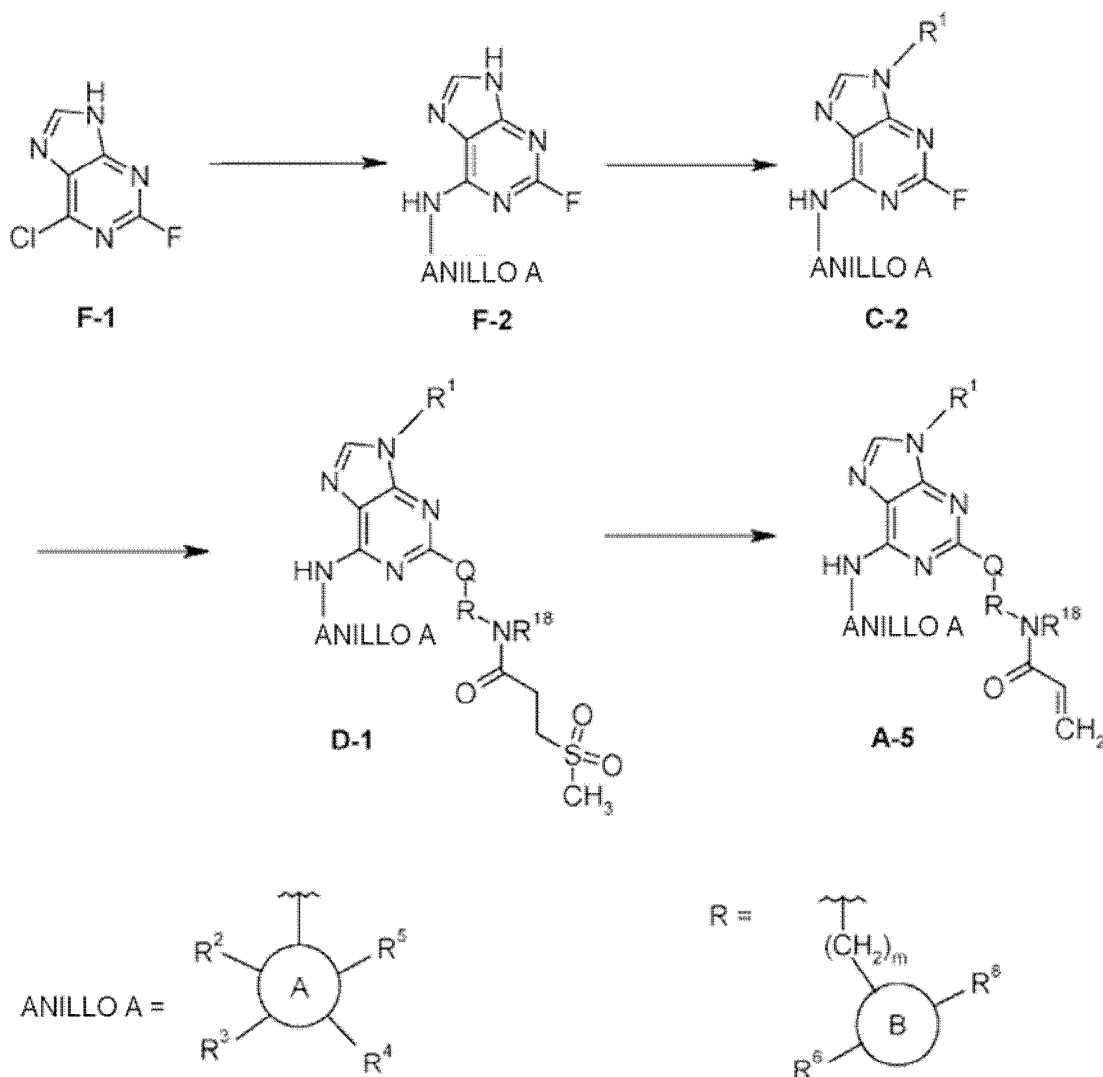
Como se ilustra en el **Esquema D**, el derivado de 2-fluoro-6-cloro-9H-purina **C-1** se somete a condiciones S_NAr . Las condiciones S_NAr están bien mediadas por ácido, tal como mediante el tratamiento con un ácido aminoheterociclo apropiado en presencia de un ácido adecuado, tal como TFA o una sal de clorhidrato del aminoheterociclo, en un disolvente adecuado, tal como iPrOH, o mediado con base, tal como mediante el tratamiento con un ácido aminoheterociclo apropiado en presencia de una base adecuada, tal como DIPEA, en un disolvente adecuado tal como nBuOH, para dar como resultado la 2-fluoropurina **C-2**. La posterior S_NAr con una acrilamida enmascarada en forma de sulfona da como resultado la purina sustituida **D-1**. Como alternativa, el ANILLO A de **C-2** contiene una amina o alcohol protegido que se desprotege en condiciones convencionales conocidas en la técnica y puede, en algunos casos, modificarse mediante alquilación o aminación reductora antes de la segunda etapa de la S_NAr . El tratamiento con una base adecuada tal como terc-butóxido de potasio consigue la eliminación de la sulfona, que da como resultado **A-5**.

Esquema E:



- Como se ilustra en el **Esquema E**, el derivado de 2,6-dicloro-9H-purina **A-1** se somete a condiciones S_NAr. Las condiciones S_NAr están bien mediadas por ácido, tal como mediante el tratamiento con un ácido aminoheterociclo apropiado en presencia de un ácido adecuado, tal como TFA o una sal de clorhidrato del aminoheterociclo, en un disolvente adecuado, tal como iPrOH, o mediado con base, tal como mediante el tratamiento con un ácido aminoheterociclo apropiado en presencia de una base adecuada, tal como DIPEA, en un disolvente adecuado tal como nBuOH, para dar como resultado la 2-fluoropurina **A-2**. El posterior desplazamiento del cloro con una metodología mediada por paladio, tal como la reacción con un éster o ácido borónico apropiado, da como resultado la purina sustituida **E-1**. La reducción del intermedio en condiciones normalizadas conocidas en la técnica proporciona el carbociclo **E-2** seguido por desprotección (eliminación del grupo protector) en condiciones convencionales conocidas en la técnica y acilación bien con un cloruro de acilo o bien metodología de acoplamiento de amida con un ácido apropiado da como resultado **E-3**.

Esquema F:

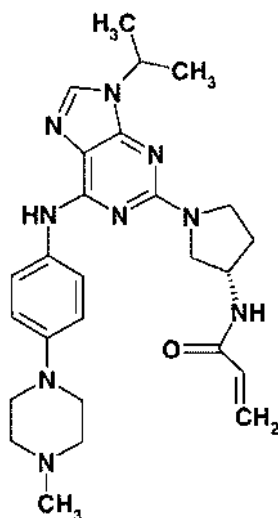


Como se ilustra en el **Esquema F**, la 6-cloro-2-fluoro-9H-purina **F-1** se somete a condiciones S_NAr . Las condiciones S_NAr están bien mediadas por ácido, tal como mediante el tratamiento con un ácido aminoheterociclo apropiado en presencia de un ácido adecuado, tal como TFA o una sal de clorhidrato del aminoheterociclo, en un disolvente adecuado, tal como iPrOH, o mediado con base, tal como mediante el tratamiento con un ácido aminoheterociclo apropiado en presencia de una base adecuada, tal como DIPEA, en un disolvente adecuado tal como nBuOH, para dar como resultado el derivado de 2-fluoropurina **F-2**. La alquilación del núcleo de purina bien con un haluro de alquilo o bien un dialquilsulfato da como resultado **C-2**. La posterior S_NAr con una acrilamida enmascarada en forma de sulfona da como resultado la purina sustituida **D-1**. Como alternativa, el ANILLO A de **C-2** contiene una amina o alcohol protegido que se desprotege en condiciones convencionales conocidas en la técnica y puede, en algunos casos, modificarse mediante alquilación o aminación reductora antes de la segunda etapa de la S_NAr . El tratamiento con una base adecuada tal como *tert*-butóxido de potasio consigue la eliminación de la sulfona, que da como resultado **A-5**.

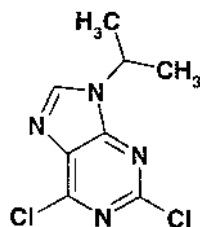
Ejemplos

Todos los Ejemplos que no están abarcados por la fórmula (Ia) como se reivindica se proporcionan como realizaciones de referencia.

Ejemplo 1 (Esquema A): Preparación de (S)-N-(1-(9-isopropil-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-9H-purin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida



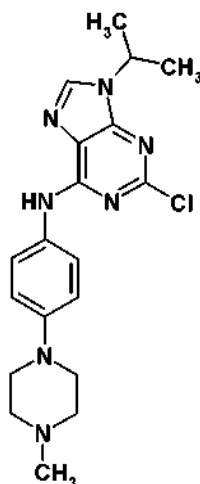
Etapa 1: Preparación de 2,6-dicloro-9-isopropil-9H-purina



5 Un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó con 2,6-dicloro-9H-purina (1,89 g, 10 mmol), isopropanol (3,1 ml, 40 mmol, 4 mol equiv.), THF (150 ml), y trifenilfosfina (unida a poliestireno, ~3 mmol/g, 6,7 g, o aproximadamente 20 mmol de carga) y la mezcla resultante se agitó y se enfrió en un baño de agua en una atmósfera de nitrógeno. Una solución de DBAD (4,85 g, 20 mmol) en THF (50 ml) se añadió gota a gota con un embudo de adición durante 30 min y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La resina se retiró por filtración y se lavó bien con acetato de etilo. Los filtrados combinados se evaporaron para dar un sólido de color amarillo claro que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (carga seca usando gel de sílice/DCM) con un gradiente de 0 - 50% de acetato de etilo en heptanos para dar:

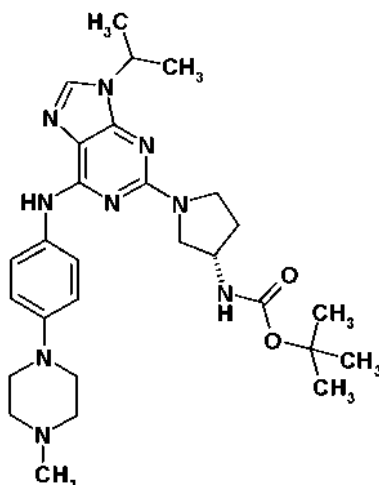
- 15 1. El producto del título: 2,6-dicloro-9-isopropil-9H-purina (2,81 g, que contenía el subproducto DBAD, 0,9 mol eq tal como se determina mediante RMN ¹H). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,86 (s, 1 H) 4,71 - 4,94 (m, 1 H) 1,55 (d, J = 6,85 Hz, 6 H) con 1,39 (s, 16 H para el subproducto DBAD). *m/z* (APCI+) para C₈H₈Cl₂N₄ 231,1 (M+H)⁺ con patrón de isótopo Cl.
2. Otro regioisómero minoritario: 2,6-dicloro-7-isopropil-7H-purina (229 mg, 10% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 9,06 (s, 1 H) 5,13 (dt, J = 13,36, 6,71 Hz, 1 H) 1,59 (d, J = 6,72 Hz, 6 H). *m/z* (APCI+) para C₈H₈Cl₂N₄ 231,1 (M+H)⁺ con patrón de isótopo Cl.

Etapa 2: Preparación de 2-cloro-9-isopropil-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-purin-6-amina



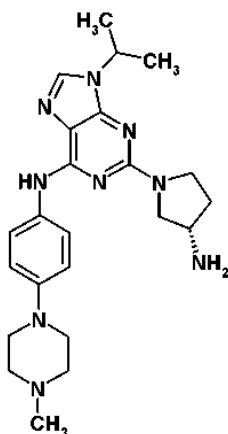
A un vial de reacción se añadió 2,6-dicloro-9-isopropil-9*H*-purina (que contenía 6,3 mmol), 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (1,2 g, 6,3 mmol), isopropanol (32 ml, 0,2 M), y TFA (1 ml, 13 mmol). El vial de reacción se tapó, se agitó y se calentó a 78 °C (temperatura de bloque) durante 20 h. Los volátiles se retiraron para dar un residuo de color oscuro. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (40 ml). Se separó por precipitación un sólido gomoso de color oscuro. Se usaron acetato de etilo (2 x 120 ml) y DCM (2 x 80 ml) para extraer el producto. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron para producir un residuo de color oscuro que se purificó sobre sílice con un gradiente de 100% de acetato de etilo a amoniaco al 10% (7 N en metanol) - 90 % de acetato de etilo para dar el producto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (2,1 g, 86 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,04 (s, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 7,61 (d, J = 8,56 Hz, 2 H) 6,93 (d, J = 8,93 Hz, 2 H) 4,71 (dt, J = 13,39, 6,63 Hz, 1 H) 3,10 (s a, 4 H) 2,45 (m, J = 4,16 Hz, 4 H) 2,22 (s, 3 H) 1,52 (d, J = 6,72 Hz, 6 H). *m/z* (APCI+) para C₁₉H₂₄ClN₇ 386,2 (M+H)⁺ con patrón de isótopo Cl. La regioquímica del producto también se confirmó mediante cristalografía de rayos X de molécula pequeña.

Etapa 3: Preparación de (S)-1-(9-isopropil-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-9*H*-purin-2-il)pirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo



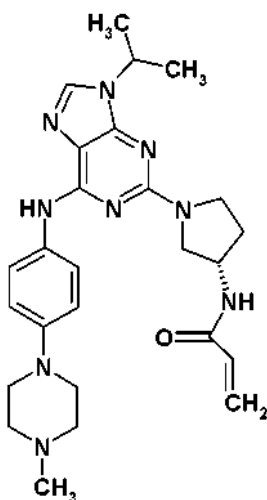
Una mezcla de 2-cloro-9-isopropil-*N*-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9*H*-purin-6-amina (2,32 g, 6 mmol), *tert*-butil éster del ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico (1,45 g, 7,8 mmol, 1,3 mol equiv.), y Cs₂CO₃ (7,82 g, 24 mmol, 4 mol equiv.) en alcohol *tert*-pentílico (60 ml, 0,1 M) se desgasificó con nitrógeno. Se añadió cloro(di-2-norbornilfosfino)(2-dimetilaminometilferrocen-1-il)paladio (II) (n.º CAS 614753-51-4, 375 mg, 0,6 mmol, 0,1 mol equiv.), y la mezcla se desgasificó durante 1 min más. El vial se tapó, se agitó y se calentó a 100 °C (temperatura de bloque) durante 20 h. La reacción se enfrió, se diluyó con agua (25 ml) y acetato de etilo (150 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo (50 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron para dar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con un gradiente de 50% heptano-50% de acetato de etilo al 100% de acetato de etilo y después hasta amoniaco al 10% (7 N en metanol)-90% de acetato de etilo para dar el producto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (3,20 g, 99% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO d₆) δ ppm 9,14 (s, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 7,85 (d, J = 9,05 Hz, 2 H) 7,14 (d, J = 5,01 Hz, 1 H) 6,87 (d, J = 9,17 Hz, 2 H) 4,61 (quin, J = 6,72 Hz, 1 H) 4,05 - 4,27 (m, 2 H) 3,60 - 3,80 (m, 2 H) 3,50 (dt, J = 10,55, 7,08 Hz, 1 H) 3,35 (dd, J = 10,82, 4,83 Hz, 1 H) 3,02 - 3,11 (m, 4 H) 2,40 - 2,48 (m, 4 H) 2,22 (s, 3 H) 1,79 - 1,92 (m, 1 H) 1,50 (d, J = 6,85 Hz, 6 H) 1,40 (s, 9 H). *m/z* (APCI+) para C₂₈H₄₁N₉O₂ 536,4 (M+H)⁺.

Etapa 4: Preparación de (S)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-9-isopropil-*N*-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9*H*-purin-6-amina



5 A una solución de (S)-(1-(9-isopropil-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-9H-purin-2-il)pirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (1,40 g, 2,61 mmol) en DCM (30 ml) se añadió TFA (2,11 ml, 21 mmol). El vial de reacción se tapó y se agitó durante 3 h. Los volátiles se eliminaron a continuación y se añadieron metanol (50 ml) y una solución acuosa de LiOH (2 M, 20 ml) y la mezcla se agitó durante 16 h. Los volátiles se retiraron para dar un residuo sólido de color blanco. Se añadió agua (30 ml) y la mezcla se sonicó para dar una suspensión de color blanco. El sólido se recogió por filtración y se secó para dar el producto del título en forma de un sólido de color blanco (1,26 g, 111% de rendimiento, ~90% de pureza). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,10 (s a, 1 H) 7,76 - 7,94 (m, 3 H) 6,87 (d, J = 8,80 Hz, 2 H) 4,60 (dt, J = 13,33, 6,66 Hz, 1 H) 3,58 - 3,72 (m, 2 H) 3,51 (dd, J = 10,64, 5,99 Hz, 2 H) 3,06 (s a, 4 H) 2,45 (s a, 4 H) 2,22 (s, 3 H) 1,95 - 2,10 (m, 2 H) 1,58 - 1,73 (m, 3 H) 1,50 (d, J = 6,72 Hz, 6 H). *m/z* (APCI+) para C₂₃H₃₃N₉ 436,4 (M+H)⁺.

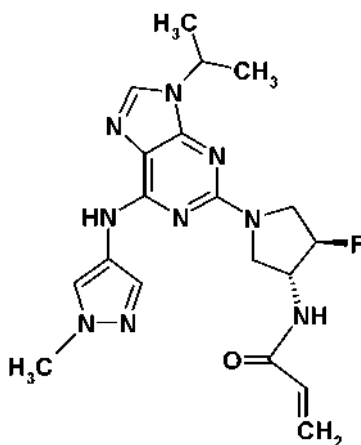
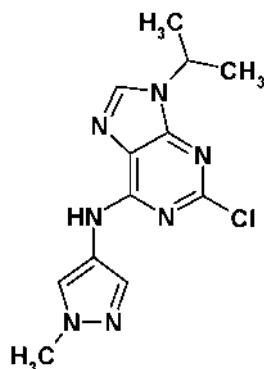
10 Etapa 5: Preparación de (S)-N-(1-(9-isopropil-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-9H-purin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida



15 (S)-2-(3-Aminopirrolidin-1-il)-9-isopropil-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-purin-6-amina (315 mg, 0,7 mmol) se disolvió en DCM:alcohol *tert*-pentílico (15 ml:1,5 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO₃ (6 ml) se añadió en una porción. La mezcla bifásica se agitó vigorosamente y se añadió cloruro de acrilóilo (90 µl, 1,1 mmol, 1,5 mol equiv.) en una porción y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se diluyó con DCM (30 ml) y la capa orgánica se separó, y el producto se extrajo con más DCM:alcohol *tert*-pentílico (9:1, 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron para dar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con gradiente de 100% de acetato de etilo to 100% etanol para dar un producto en bruto con una pureza de ~90%. Este producto en bruto se trituró con acetato de etilo:heptano (4:1, 15 ml). El sólido de color blanco resultante se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo: heptano (4:1, 10 ml) y se secó para dar el producto del título en forma de un sólido de color blanco (118 mg, 33% de rendimiento, ~ 95% de pureza). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,16 (s, 1 H) 8,36 (d, J = 6,72 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 7,85 (d, J = 8,80 Hz, 2 H) 6,87 (d, J = 8,93 Hz, 2 H) 6,18 - 6,34 (m, 1 H) 6,03 - 6,15 (m, 1 H) 5,59 (dd, J = 9,96, 2,02 Hz, 1 H) 4,62 (dt, J = 13,33, 6,54 Hz, 1 H) 4,43 (d, J = 5,14 Hz, 1 H) 3,71 - 3,87 (m, 1 H) 3,63 (dt, J = 12,62, 6,46 Hz, 2 H) 3,43 (dd, J = 11,25, 3,30 Hz, 1 H) 3,07 (m, J = 4,65 Hz, 4 H) 2,45 (m, J = 4,40 Hz, 4 H) 2,22 (s, 4 H) 1,89 (dd, J = 11,37, 5,87 Hz, 1 H) 1,51 (d, J = 6,72 Hz, 6 H). *m/z* (APCI+) para C₂₆H₃₅N₉O 490,2 (M+H)⁺.

30 Preparación alternativa de (S)-N-(1-(9-isopropil-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-9H-purin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida

35 (S)-2-(3-Aminopirrolidin-1-il)-9-isopropil-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9H-purin-6-amina (436 mg, 1 mmol) se suspendió en DMF (3,3 ml). Se añadieron DIPEA (0,53 ml, 3 mmol, 3 mol equiv.) y ácido acrílico (73 µl, 1,05 mmol, 1,05 mol equiv.) para producir una suspensión. Anhídrido propilfosfónico (CAS 68957-94-8, 50% en DMF, 0,7 ml, 1,2 mmol, 1,2 mol equiv.) se añadió en una porción. La mezcla de reacción se calentó levemente para proporcionar una solución. Después de 15 min, una suspensión acuosa de Na₂CO₃ (1 M, 2 ml, 2 mmol) se añadió y se agitó durante 30 min. Se añadieron agua (10 ml) y acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (3 x 10 ml), se secó con Na₂SO₄ y se evaporó para dar un sólido espumoso de color amarillo claro, que se purificó por SFC (Columna ZymorSpher HADP 150 x 21,2 mm D.I., partículas de 5 µm. Modificador: etanol. Gradiente 21% (mantener 2 min) hasta 24% (mantener 1 min) a 1,5% por min. Caudal (58 ml/min) para dar el producto del título (167 mg, 34% de rendimiento, >95% de pureza). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,17 (s, 1 H) 8,36 (d, J = 6,85 Hz, H) 7,91 (s, 1 H) 7,85 (d, J = 9,05 Hz, 2 H) 6,87 (d, J = 9,05 Hz, 2 H) 6,19 - 6,32 (m, 1 H) 6,05 - 6,16 (m, 1 H) 5,59 (dd, J = 10,09, 2,38 Hz, 1 H) 4,62 (quin, J = 6,72 Hz, 1 H) 4,34 - 4,48 (m, 1 H) 3,76 (dd, J = 11,31, 6,30 Hz, 1 H) 3,54 - 3,70 (m, 2 H) 3,43 (dd, J = 11,19, 3,85 Hz, 1 H) 2,93 - 3,14 (m, 4 H) 2,39 - 2,47 (m, 4 H) 2,22 (s, 3 H) 2,12 - 2,20 (m, 1 H) 1,83 - 1,95 (m, 1 H) 1,51 (d, J = 6,72 Hz, 6 H). *m/z* (APCI+) para C₂₆H₃₅N₉O 490,4 (M+H)⁺.

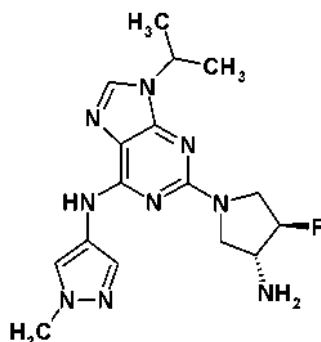
Ejemplo 2 (Esquema A): Preparación de *N*-((3*R*,4*R*)-4-fluoro-1-(9-isopropil-6-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)-9*H*-purin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida**Etapa 1: Preparación de 2-cloro-9-isopropil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-9*H*-purin-6-amina**

5

2,6-Dicloro-9-isopropil-9*H*-purina (1,16 g, 5 mmol), como se ha preparado en la etapa 1 del Ejemplo 1, se mezcló con 4-amino-1-metilpirazol (1,02 g, 10 mmol) y DIPEA (1,74 ml, 10 mmol) en *n*BuOH (33 ml) y se agitó y se calentó a 100 °C (temperatura de bloque) durante 1 h. La reacción se enfrió, y los volátiles se retiraron al vacío para dar un residuo de color oscuro. Se añadió acetato de etilo (120 ml) y la mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (3 x 30 ml), se secó con Na₂SO₄ y se evaporó para dar un residuo de color oscuro. Este residuo se disolvió en acetato de etilo, se pasó por un lecho corto de gel de sílice, y se eluyó con 90% de acetato de etilo-10% de amoníaco (7 N en metanol). El eluyente se evaporó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color oscuro (1,43 g, 98% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 10,41 (s, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 7,68 (s, 1 H) 4,71 (quin, J = 6,72 Hz, 1 H) 3,84 (s, 3 H) 1,52 (d, J = 6,72 Hz, 6 H). *m/z* (APCI+) para C₁₂H₁₄ClN₇ 292,1 con patrón de isótopo Cl (M+H)⁺.

10

15

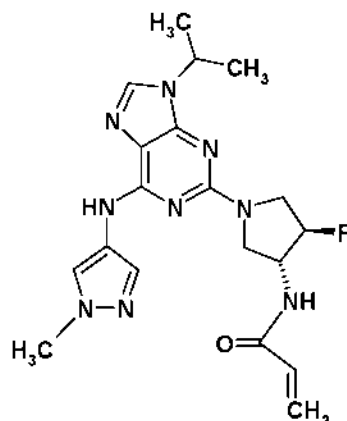
Etapa 2: Preparación de 2-((*trans*)-3-amino-4-fluoropirrolidin-1-il)-9-isopropil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-9*H*-purin-6-amina

20

A una solución de 2-cloro-9-isopropil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-9*H*-purin-6-amina (292 mg, 1,00 mmol) y [(3,4-*trans*)-4-fluoropirrolidin-3-il]carbamato de bencilo (357 mg, 1,5 mmol) en *tert*-pentanol (10 ml) se añadió Cs₂CO₃ (1,32 g, 4 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 2 min y después se añadió el catalizador cloro(di-2-norbornilfosfino)(2-dimetilaminometilferrocen-1-il)paladio (II) (n.º CAS 614753-51-4, 60 mg, 0,1 mmol). El

vial de reacción se tapó, se agitó y se calentó a 100 °C (temperatura de bloque) durante 20 h. Se añadió etanol (40 ml) a la mezcla de reacción y el posible material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se sometió después a hidrogenación usando Pd al 10%/C (120 mg) y un globo de hidrógeno durante 20 h. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se evaporó para dar un residuo de color oscuro que se purificó por cromatografía ultrarrápida (con gradiente de 50% de acetato de etilo-50% de heptano hasta 100% de acetato de etilo, y después hasta amoniaco al 10% (7 N) en metanol-90% de acetato de etilo). Las fracciones que contenían el producto del título se evaporaron para dar un residuo en bruto, que se usó en la siguiente etapa.

Etapas 3: Preparación de N-((3R,4R)-4-fluoro-1-(9-isopropil-6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-9H-purin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida



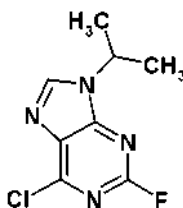
La 2-((*trans*)-3-amino-4-fluoropirrolidin-1-il)-9-isopropil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-amina bruta (supuestamente 1 mmol ca.) se repartió entre DCM (30 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml) y se agitó vigorosamente. Se añadió cloruro de acrilóilo (121 µl, 1,5 mmol) en una porción y la mezcla se agitó durante 30 min. Después, la mezcla se diluyó con DCM (50 ml) y la capa orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó para dar un residuo de color oscuro que se sometió a purificación por SFC quiral para separar los dos enantiómeros *trans* (columna Chiralpak AD-H 21,2 x 250 mm 5 µ. Eluido con 30% de EtOH (grado 200) en CO₂ mantenido a 38 °C a 100 bar, -60,0 ml/min, detección UV a λ=260 nm. El pico 1(-) eluye a 3,99-4,68 min. El pico 2(+) eluye a 5,80-6,38 min). Proporcionado:

N-((3R,4R)-4-fluoro-1-(9-isopropil-6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-9H-purin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida; (estereoquímica absoluta determinada posteriormente mediante cristalografía de molécula pequeña de los intermedios clave), 30,26 mg, 7% de rendimiento (en 3 etapas), >99% ee, 90 % de pureza. Rotación óptica: [α]_{D22} = +28,9° (c 0,09, EtOH). RMN ¹H (600 MHz, DMSO-17mm) δ ppm 9,65 (s a, 1 H) 8,50 (d, J = 6,97 Hz, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 7,69 (s, 1 H) 6,20 - 6,29 (m, 1 H) 6,08 - 6,18 (m, 1 H) 5,63 (d, J = 10,82 Hz, 1 H) 5,03 - 5,25 (m, 1 H) 4,43 - 4,70 (m, 2 H) 3,88 (s a, 2 H) 3,82 (s, 3 H) 3,70 (d, J = 10,45 Hz, 2 H) 1,50 (d, J = 6,42 Hz, 6 H). *m/z* (APCI+) para C₁₉H₂₄FN₉O 414,1 (M+H)⁺.

N-((3S,4S)-4-fluoro-1-(9-isopropil-6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-9H-purin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida, 36,7 mg, 9 % de rendimiento (en 3 etapas), >99% ee, 95 % de pureza. Rotación óptica: [α]_{D22} = -19,06° (c 0,08, EtOH). RMN ¹H (600 MHz, DMSO-17mm) δ ppm 9,65 (s a, 1 H) 8,50 (d, J = 6,42 Hz, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 7,69 (s, 1 H) 6,19 - 6,29 (m, 1 H) 6,11 - 6,18 (m, 1 H) 5,63 (d, J = 11,92 Hz, 1 H) 5,08 - 5,22 (m, 1 H) 4,46 - 4,69 (m, 2 H) 3,88 (s a, 2 H) 3,82 (s, 3 H) 3,64 - 3,79 (m, 2 H) 1,50 (d, J = 6,79 Hz, 6 H). *m/z* (APCI+) para C₁₉H₂₄FN₉O 414,1 (M+H)⁺.

procedimiento alternativo para el Ejemplo 2 (Esquema C): Preparación de N-((3R,4R)-4-fluoro-1-(9-isopropil-6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-9H-purin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida

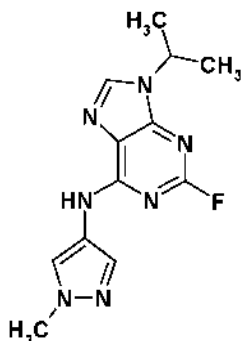
Etapas 1: Preparación de 6-cloro-2-fluoro-9-isopropil-9H-purina



Una solución de 6-cloro-2-fluoro-9H-purina (616 mg, 3,57 mmol) en THF (18 ml) se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo bajo atmósfera de nitrógeno y iPrOH (858 mg, 14,3 mmol), trifenilfosfina unida a polímero (2,38 g, 7,14 mmol, ~3 mmol/g), y se añadieron azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (1,730 g, 7,14 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La resina sólida se retiró y se lavó bien

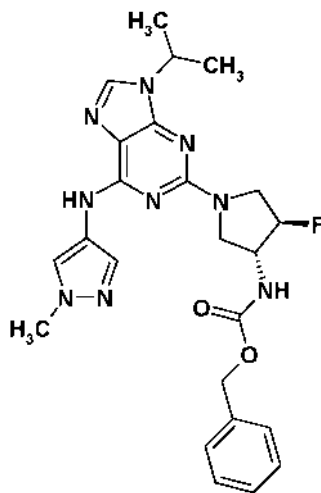
con acetato de etilo (50 ml). El filtrado se concentró al vacío para dar un residuo sólido de color amarillo. Este se cargó sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con 30-50% de acetato de etilo en heptanos) para dar el producto del título en forma de un sólido de color blanco (445 mg, 58% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,83 (s, 1 H) 4,72 - 4,92 (m, 1 H) 1,57 (d, J = 6,85 Hz, 6 H). *m/z* (APCI+) para C₈H₈FN₄Cl 217.10, 215.10 (M+H)⁺.

Etapa 2: Preparación de 2-fluoro-9-isopropil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-amina



Una mezcla de 6-cloro-2-fluoro-9-isopropil-9H-purina (215 mg, 1 mmol), 1-metil-1H-pirazol-4-amina (116 mg, 1,2 mmol) en nBuOH (5 ml, 0,2 M) y DIPEA (0,7 ml, 4 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. CLEM mostró el producto mayoritario del título con M+1 = 276,2 uma. Este producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin aislamiento.

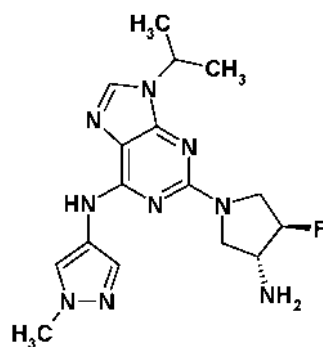
Etapa 3: Preparación de ((3R,4R)-4-fluoro-1-(9-isopropil-6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-9H-purin-2-il)pirrolidin-3-il)carbamato de bencilo



A la solución anterior de la 2-fluoro-9-isopropil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-amina en bruto se añadió [(3R,4R)-4-fluoropirrolidin-3-il]carbamato de bencilo (238 mg, 1 mmol). La solución resultante se calentó a 100 °C (temperatura de bloque) y se agitó durante 14 h. Después de un periodo de refrigeración, los volátiles se retiraron y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de 100% de heptano hasta 100% de acetato de etilo y después hasta amoníaco al 10% (7 N en metanol-90% de acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (402 mg, 82% de rendimiento (en 2 etapas)). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,62 (s, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 7,80 (d, J = 5,75 Hz, 1 H) 7,71 (s, 1 H) 7,27 - 7,41 (m, 5 H) 4,98 - 5,30 (m, 3 H) 4,55 - 4,68 (m, 1 H) 4,16 - 4,34 (m, 1 H) 3,76 - 3,96 (m, 6 H) 3,64 - 3,71 (m, 1 H) 1,50 (d, J = 6,72 Hz, 6 H). RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -178,93 (s a, 1 F). *m/z* (APCI+) para C₂₄H₂₈FN₉O₂ 494,2 (M+H)⁺. La pureza quiral se determinó como se indica a continuación (usando una muestra racémica para comparar):

Columna Chiralcel OD-H 4,6 x 100 mm con gradiente de 5-60% MeOH/DEA en CO₂ durante 3 minutos a 120 bar, 4 ml/min. La muestra del título presenta una relación ~88 (2,50 min):12 (2,75 min), ~76% ee. [α]_{D22} = +15,6° (c 0,17, EtOH)

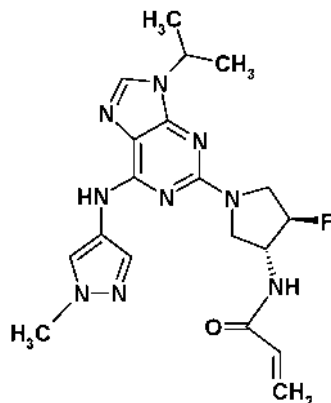
Etapa 4: Preparación de 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropirrolidin-1-il)-9-isopropil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-amina



Una mezcla de ((3*R*,4*R*)-4-fluoro-1-(9-isopropil-6-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)-9*H*-purin-2-il)pirrolidin-3-il)carbamato de bencilo (390 mg, 0,8 mmol), formiato amónico (514 mg, 8 mmol) en etanol (20 ml) se desgasificó durante 3 min y a continuación se añadió 10%-Pd/C (50 mg). La reacción se agitó y se calentó a reflujo suave durante 45 min. El catalizador se retiró por filtración y se lavó bien con etanol (40 ml). Los licores combinados se concentraron para dar un residuo, que se recogió en agua (5 ml) y se extrajo con DCM-isopropanol (9:1,2 x 70 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución saturada de NaHCO₃ (5 ml), se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (272 mg, 96% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,58 (s, 1 H) 8,00 (s, 2 H) 7,90 (s, 2 H) 7,73 (s, 1 H) 4,89 - 5,08 (m, 1 H) 4,56 - 4,66 (m, 1 H) 3,86 - 4,00 (m, 1 H) 3,81 - 3,85 (m, 3 H) 3,58 - 3,80 (m, 3 H) 3,53 (d, J = 11,13 Hz, 1 H) 1,51 (d, J = 6,72 Hz, 6 H). RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -177,42 (s, 1 F). *m/z* (APCI+) para C₁₆H₂₂FN₉ 360,2 (M+H)⁺. La pureza quiral se determinó como se indica a continuación (usando una muestra racémica para comparar):

Columna Chiralcel OD-H 4,6 x 100 mm con gradiente de 5-60% MeOH/DEA en CO₂ durante 3 min a 120 bar, 4 ml/min. La muestra del título presentó una relación ~86 (2,04 min):14 (2,21 min), ~72 % ee. [α]_{D22} = +4,5° (c 0,14, EtOH).

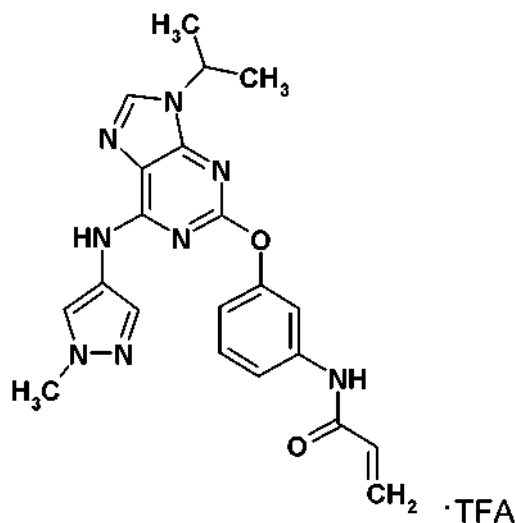
Etapa 5: Preparación de N-((3*R*,4*R*)-4-fluoro-1-(9-isopropil-6-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)-9*H*-purin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida



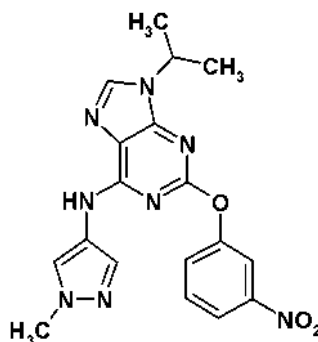
Una mezcla de 2-((3*R*,4*R*)-3-amino-4-fluoropirrolidin-1-il)-9-isopropil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-9*H*-purin-6-amina (260 mg, 85% de pureza, corregida 0,62 mmol) en DCM:*terc*-PentOH (20 ml: 2 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO₃ (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Se añadió cloruro de acrilóilo (60 μl, 0,74 mmol, 1,2 mol equiv.) y la agitación se continuó durante 30 min. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con más DCM:*terc*-PentOH (2 x 20 ml: 2 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron para dar un residuo; la pureza quiral se determinó como se indica a continuación:

Columna Chiralpak AD-H 4,6 x 250 mm, 30% EtOH a 140 bar, 3 ml/min (~80% ee, [α]_{D22} = +17,1° (c 1,0, EtOH)).

El producto del título se purificó adicionalmente usando SFC quiral (procedimiento preparativo: Columna Chiralpak AD-H (5μ) 21,2 x 250 mm, 36 °C, eluyendo con 30% de EtOH (calidad HPLC, 200 grados) en CO₂ mantenido a 100 bar, 60,0 ml/min) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (124 mg, 49% de rendimiento) a >99% ee con rotación óptica [α]_{D22} = +47,8° (c 0,13 EtOH). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,65 (s, 1 H) 8,48 (d, J = 6,48 Hz, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,71 (s, 1 H) 6,09 - 6,30 (m, 2 H) 5,59 - 5,66 (m, 1 H) 5,06 - 5,25 (m, 1 H) 4,63 (quin, J = 6,76 Hz, 1 H) 4,50 (dt, J = 11,65, 5,85 Hz, 1 H) 3,85 - 3,96 (m, 2 H) 3,83 (s, 3 H) 3,71 (d, J = 11,86 Hz, 2 H) 1,51 (d, J = 6,72 Hz, 6 H). RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -177,73 (s, 1 F). *m/z* (APCI+) para C₁₉H₂₄FN₉O 414,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 3 (Esquema B): Preparación de trifluoroacetato de *N*-(3-((9-isopropil-6-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)-9*H*-purin-2-il)oxi)fenil)acrilamida

Etapa 1: Preparación de 9-isopropil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-nitrofenoxi)-9*H*-purin-6-amina:

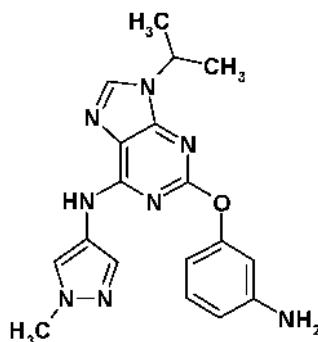


5

A una solución de 3-nitro-fenol (143 mg, 1,03 mmol) en DMF (15 ml) se añadió hidruro sódico (56 mg, 1,4 mmol) lentamente y la mezcla se agitó a ta durante 30 min. 2-Cloro-9-isopropil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-9*H*-purin-6-amina (200 mg, 0,69 mmol), como se ha preparado en la etapa 1 del Ejemplo 2, se añadió lentamente. Después de la adición, la mezcla se agitó a 110 °C durante una noche. La mezcla de reacción enfriada se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH : EtOAc = 1:10) para dar el compuesto del título (50 mg, 18% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro.

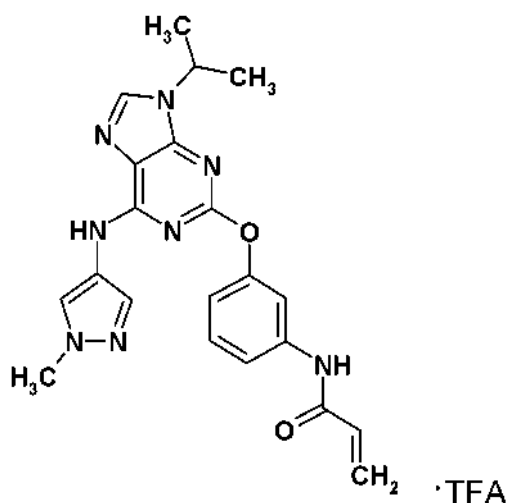
10

Etapa 2: Preparación de 2-(3-aminofenoxi)-9-isopropil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-9*H*-purin-6-amina



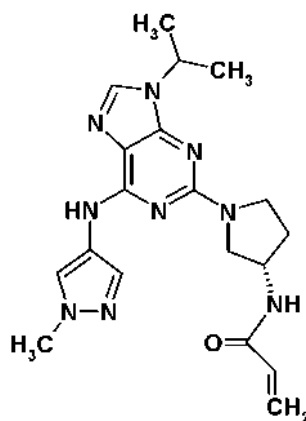
Una mezcla de 9-isopropil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-nitrofenoxi)-9*H*-purin-6-amina (50 mg, 0,14 mmol), Fe (39 mg, 0,7 mmol), NH₄Cl (75 mg, 1,4 mmol) en EtOAc (10 ml) y agua (10 ml) se agitó a ta durante una noche. La mezcla se filtró y el filtrado se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron para dar el producto en bruto (46 mg, 100 % de rendimiento), que se usó la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

15

Etapa 3: Preparación de trifluoroacetato de N-(3-((9-isopropil-6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-9H-purin-2-il)oxi)fenil)acrilamida

5 A una solución de 2-(3-aminofenoxi)-9-isopropil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-amina (46 mg, 0,14 mmol) en EtOAc (10 ml) se añadió solución acuosa saturada de Na₂CO₃ (10 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 10 min. A continuación se añadió cloruro de acrililo (15,2 mg, 0,17 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se extrajo a continuación con EtOAc (2 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (15 mg, 26% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,38 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,62-7,63 (d, 2H), 7,44-7,49 (t, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,94-6,96 (d, 1H), 6,41-6,45 (t, 1H), 6,23-6,27 (d, 1H), 5,75-5,78 (d, 1H), 4,67-4,70 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 1,53-1,54 (d, 6H). m/z para C₂₁H₂₂N₈O₂ 419,0 (M+H)⁺.

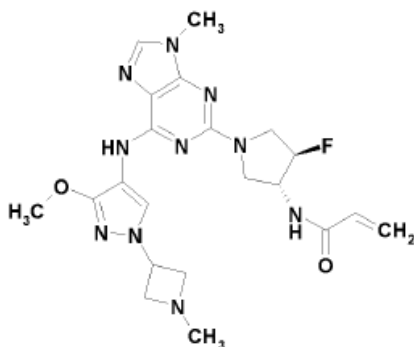
Ejemplo 4 (Esquema D): Preparación de (S)-N-(1-(9-isopropil-6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-9H-purin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida

15 A una solución de 6-cloro-2-fluoro-9-isopropil-9H-purina (200 mg, 0,932 mmol), como se ha preparado en la etapa 1 del procedimiento alternativo del Ejemplo 2, en nBuOH, (4,66 ml) se añadió 1-metil-1H-pirazol-4-amina (109 mg, 1,12 mmol) y DIPEA (482 mg, 3,73 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h para producir 2-fluoro-9-isopropil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-amina bruta. A continuación se añadió clorhidrato de (S)-3-(metilsulfonil)-N-(pirrolidin-3-il)propanamida (289 mg, 1,12 mmol) a la mezcla de reacción y se calentó a 100 °C durante 16 h. La CLEM mostró intermedio sin reaccionar, por lo que la reacción se calentó a 110 °C durante 24 h más. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió *terc*-butóxido de potasio (3,73 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió agua y la reacción se extrajo con DCM (3 X 50 ml), después, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se concentraron, se cargaron sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida usando 0-20% EtOH/EtOAc para dar el compuesto del título (290 mg, 78% de rendimiento) en forma de un sólido de color rosa, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,56 (s, 1 H) 8,38 (d, J = 6,72 Hz, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 7,89 (s, 1 H) 7,75 (s, 1 H) 6,20 - 6,34 (m, 1 H) 6,05 - 6,18 (m, 1 H) 5,60 (dd, J = 10,03, 2,32 Hz, 1 H) 4,56 - 4,73 (m, 1 H) 4,43 (s a, 1 H) 3,76 - 3,92 (m, 4 H) 3,68 (d, J = 5,14 Hz, 2 H) 3,43 - 3,51 (m, 1 H) 2,15 - 2,28 (m, 1 H) 1,87 - 1,99 (m, 1 H) 1,51 (d, J = 6,85 Hz, 6 H). m/z para C₁₉H₂₅N₉O 397,25 y 396,30 (M+H)⁺.

20

25

30

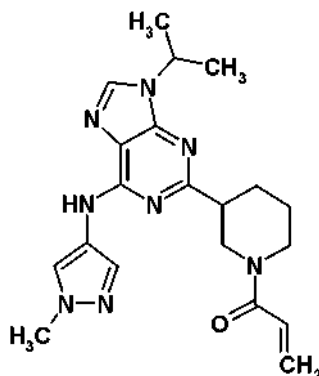
Ejemplo 5 (Esquema D): Preparación de *N*-((3*R*,4*R*)-4-fluoro-1-(6-((3-metoxi-1-(1-metilazetidim-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-9-metil-9*H*-purin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida

5 Se añadió TFA (4 ml) a una solución de *tert*-butil 3-(4-((2-((3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-(3-(metilsulfonyl)propanamido)pirrolidin-1-il)-9-metil-9*H*-purin-6-il)amino)-3-metoxi-1*H*-pirazol-1-il)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo en bruto (teóricamente, 0,63 mmol, 1,00 equiv.) (preparado usando la metodología general ilustrada en el Ejemplo 4) en DCM (50 ml). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se concentró a sequedad y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

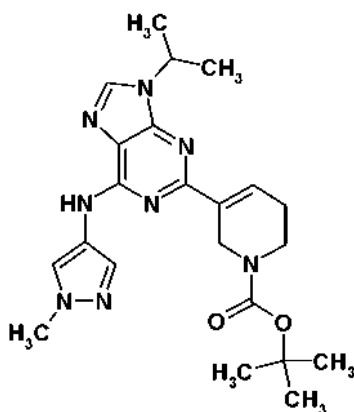
10 A una solución de la amina generada anteriormente en MeOH (15 ml) se añadió diisopropil etil amina (300 μ l, 1,81 mmol, 2,87 equiv.), y una solución acuosa de formaldehído (150 μ l, 2,02 mmol, 3,21 equiv., 37% en peso) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 15 min, se añadió NaBH₄ (65,0 mg, 1,72 mmol, 2,72 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante 11 h. El análisis CLEM mostró que la reacción estaba incompleta y se añadieron porciones adicionales de la solución acuosa de formaldehído (500 μ l 6,73 mmol, 10,7 equiv., 37% en peso) y NaBH₄ (250 mg, 6,61 mmol, 10,5 equiv.). Después de 1 h más, la mezcla de reacción se concentró y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 A una solución agitada de la *N*-metil azetidina bruta anteriormente generada en THF (25 ml) se añadió una solución de *tert*-butóxido de potasio (2,50 ml, 2,50 mmol, 3,97 equiv., 1 M). Después de 2 h, la mezcla de reacción se trató con ácido acético (200 μ l) y se concentró. El residuo se suspendió en DMSO, se purificó por cromatografía de fase inversa usando una columna Xbridge Prep C18 (250 mm x 30 mm x 5 μ m) eluyendo con un gradiente de 5% acetonitrilo en agua (0,1% de HOAc) hasta 25% de acetonitrilo en agua (0,1% de HOAc), y se liofilizó para dar el compuesto del título (53,7 mg, 16% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,20 (s a, 1H) 8,14 (s a, 1H) 7,71 (s a, 1H) 6,24 (dd, J = 10,0, 16,0 Hz, 1H) 6,14 (d, J = 16,0 Hz, 1H) 5,60 (d, J = 9,3 Hz, 1H) 5,16 (d, J = 51,0 Hz, 1H) 4,80 (s a, 1H) 4,58 - 4,41 (m, 1H) 3,99 - 3,77 (m, 7H) 3,72 - 3,55 (m, 6H). *m/z* (APCI+) para C₂₁H₂₈FN₁₀O₂ 471,2 (M+H)⁺.

25 **Ejemplo 6 (Esquema E): Preparación de (-)-1-(3-(9-isopropil-6-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)-9*H*-purin-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona**

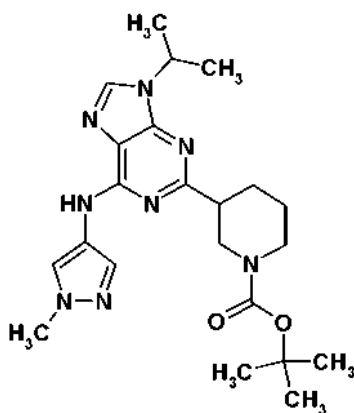


Etapa 1: Preparación de 3-(9-isopropil-6-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)-9*H*-purin-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo



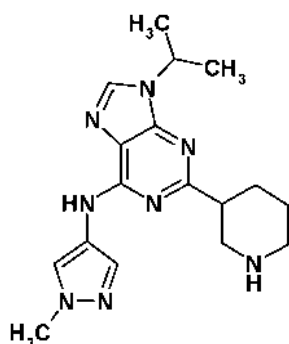
Una mezcla de 2-cloro-9-isopropil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-9*H*-purin-6-amina (600 mg, 2 mmol), como se ha preparado en la etapa 1 del Ejemplo 2, 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (700 mg, 2,3 mmol, 1,1 mol equiv.), fosfato tripotásico (1,11 g, 5,1 mmol, 2,5 mol equiv.), PdCl₂(dppf) (75 mg, 0,1 mmol, 0,05 mol equiv.) en dioxano (10 ml) y agua (5 ml) se desgasificó, se agitó y se calentó a 80 °C (usando microondas al nivel de absorción normal) durante 30 min. La reacción después se diluyó con acetato de etilo (120 ml), se lavó con salmuera (20 ml), se secó con Na₂SO₄ y se evaporó para dar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida con gradientes de 50 % de acetato de etilo-50 % de heptano hasta 100 % de acetato de etilo y después hasta 10 % de amoniaco (7 N en metanol)-90 % de acetato de etilo para dar el producto del título en forma de un sólido de color rojo (901 mg, 100% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,89 (s, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 8,00 (s a, 1 H) 7,79 (s a, 1 H) 7,22 (s a, 1 H) 4,77 (dt, J = 13,39, 6,76 Hz, 1 H) 4,45 (s a, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 3,50 (t, J = 5,38 Hz, 2 H) 2,36 (d, J = 3,18 Hz, 2 H) 1,57 (d, J = 6,72 Hz, 6 H) 1,44 (s, 9 H). *m/z* (APCI+) para C₂₂H₃₉N₃O₂ 439,3 (M+H)⁺.

Etapa 2: Preparación de 3-(9-isopropil-6-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)-9*H*-purin-2-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



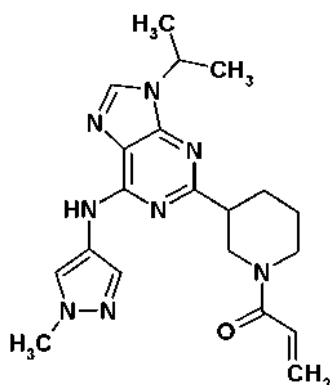
Una solución de 3-(9-isopropil-6-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)-9*H*-purin-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (821 mg, 1,87 mmol) en etanol (35 ml) se desgasificó con nitrógeno y a esto se añadió 10%- Pd/C (150 mg), y formiato amónico (650 mg, 10 mmol). La mezcla resultante se agitó y se calentó a 60 °C durante 3 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el catalizador se retiró por filtración. El filtrado se evaporó para dar un residuo, que se recogió en acetato de etilo (100 ml) y la solución se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó con Na₂SO₄ y se evaporó para dar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida con un gradiente de 100% de heptano hasta 100% de acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (620 mg), que se usó en la siguiente etapa.

Etapa 3: Preparación de 9-isopropil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-(piperidin-3-il)-9*H*-purin-6-amina



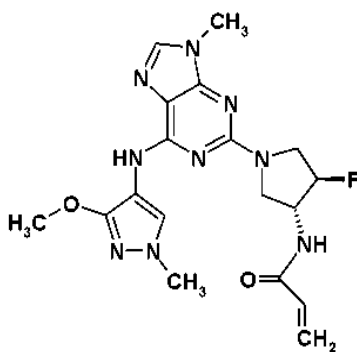
5 A una solución de 3-(9-isopropil-6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-9H-purin-2-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (620 mg) en DCM (15 ml) se añadió TFA (1,2 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los volátiles se retiraron para dar el compuesto del título en bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4: Preparación de (-)-1-(3-(9-isopropil-6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-9H-purin-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

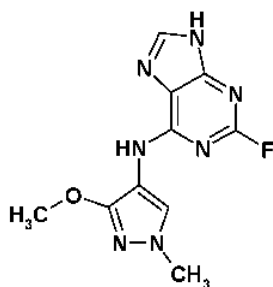


10 A 9-isopropil-*N*-((1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(piperidin-3-il)-9H-purin-6-amina de la reacción anterior se añadió solución acuosa saturada de NaHCO₃ (12 ml) y acetato de etilo (30 ml). La mezcla se agitó durante 10 min, y se añadió cloruro de acrililoilo (148 µl, 1,8 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron para dar un sólido espumoso (600 mg) que se sometió a purificación por SFC quiral para separar los dos enantiómeros (columna Chiralcel OJ-H 4,6 x 250 mm, 20 % EtOH, 140 bar, 3,0 ml/min). Pico 1(+) eluido a 3,18 min. Pico 2 (-) como el producto del título eluido a 5,03 min) (86,4 mg, ~98% ee, 16% de rendimiento en 3 etapas). [α]_D²² = -76,0° (c 0,14, EtOH). RMN ¹H (700 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,87 (s a, 1 H) 8,28 (s a, 1 H) 7,96 - 8,13 (m, 1 H) 7,74 (d, J = 7,26 Hz, 1 H) 6,76 - 6,91 (m, 1 H) 5,99 - 6,17 (m, 1 H) 5,53 - 5,75 (m, 1 H) 4,69 - 4,84 (m, 2 H) 4,03 - 4,30 (m, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 2,74 - 3,02 (m, 2 H) 2,11 - 2,28 (m, 1 H) 1,75 - 2,01 (m, 2 H) 1,54 (d, J = 2,64 Hz, 7 H). *m/z* (APCI⁺) para C₂₀H₂₆N₆O 395,1 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 7 (Esquema F): Preparación de *N*-((3*R*,4*R*)-4-fluoro-1-(6-((3-metoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-9-metil-9H-purin-2-il)piperidin-3-il)acrilamida

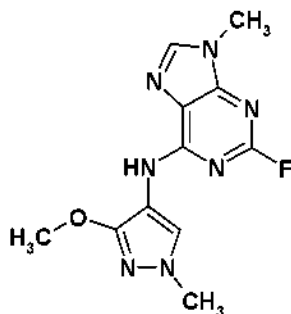


Etapa 1: Preparación de 2-fluoro-*N*-(3-metoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-amina



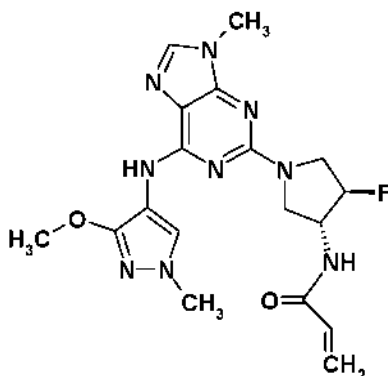
Una suspensión de 6-cloro-2-fluoro-9H-purina (5,49 g, 31,8 mmol, 1,00 equiv.), clorhidrato de 3-metoxi-1-metil-1H-pirazol-4-amina (6,60 g, 40,34 mmol, 1,26 equiv.), y *N,N*-diisopropiletilamina (16,6 ml, 95,5 mmol, 3,00 equiv.) en DMSO (31,8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 19 h. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío a 50 °C, se vertió en agua (250 ml), y se agitó vigorosamente a 0 °C durante 1 h. Los sólidos resultantes se retiraron por filtración, se lavaron con agua enfriada con hielo (20 ml), y se secaron durante 16 h a 50 °C para dar el compuesto del título (7,26 g, 87% de rendimiento, 96% de pureza) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,03 (s a, 1 H) 9,21 (s a, 1 H) 8,18 (s a, 1 H) 7,74 (s a, 1 H) 3,81 (s a, 3 H) 3,71 (s, 3 H). *m/z* (APCI+) para C₁₀H₁₁FN₇O 264,2 (M+H)⁺.

10 Etapa 2: Preparación de 2-fluoro-*N*-(3-metoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)-9-metil-9H-purin-6-amina



A una suspensión vigorosamente agitada de 2-fluoro-*N*-(3-metoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-amina (7,25 g, 27,5 mmol, 1,00 equiv.) y carbonato potásico (7,61 g, 55,1 mmol, 2,00 equiv.) en 1,4-dioxano (92,0 ml), se añadió dimetilsulfato (2,90 ml, 30,3 mmol, 1,10 equiv.) gota a gota durante 3 min. Después de 4 h, se añadieron porciones adicionales de 1,4-dioxano (50,0 ml), carbonato potásico (3,80 g, 27,5 mmol, 1,00 equiv.), y dimetilsulfato (1,00 ml, 10,4 mmol, 0,30 equiv.) a la mezcla de reacción. Después de 16 h más, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con agua (120 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los sólidos resultantes se filtraron, se lavaron con agua (20 ml), y se secaron durante 16 h a 60 °C para dar el compuesto del título (6,42 g, 84% de rendimiento, >95% de pureza) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,23 (s a, 1 H) 8,13 (s a, 1 H) 7,67 (s, 1 H) 3,78 (s, 3 H) 3,70 (s, 3 H) 3,69 (s a, 3 H). *m/z* (APCI+) para C₁₁H₁₃FN₇O 278,2 (M+H)⁺.

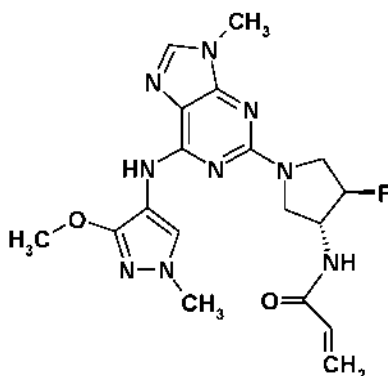
Etapa 3: Preparación de *N*-((3*R*,4*R*)-4-fluoro-1-(6-((3-metoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-9-metil-9H-purin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida



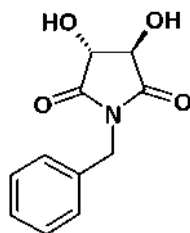
25 A una suspensión agitada de 2-fluoro-*N*-(3-metoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)-9-metil-9H-purin-6-amina (554 mg, 2,00 mmol, 1,00 equiv.) y *N*-((3*R*,4*R*)-4-fluoropirrolidin-3-il)-3-(metilsulfonil)propanamida (500 mg, 2,10 mmol, 1,05 equiv.) en DMSO (4,2 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,83 ml, 5,00 mmol, 2,50 equiv.). Después, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con THF (4 ml), y se trató con

5 *tert*-butóxido de potasio (4,00 ml, 1 M en THF, 2,00 equiv.). Después de 1 h, una porción adicional de *tert*-butóxido de potasio (0,50 ml, 1 M en THF, 0,25 equiv.) se añadió a la mezcla de reacción. Después de 1 h más, la mezcla de reacción se vertió en tampón fosfato (50 ml, pH = 7) y agua (50 ml), y se extrajo con acetato de etilo (5 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron a presión reducida. Este producto en bruto se disolvió a continuación en acetato de etilo (40 ml) a 60 °C y después se trató con heptanos (20 ml), momento en que la solución se volvió turbia y se dejó enfriar a temperatura ambiente y después a 0 °C. Después de 16 h a 0 °C, los sólidos resultantes se filtraron y se secaron a temperatura ambiente para dar el compuesto del título (620,5 mg, 75% de rendimiento) en forma de un polvo de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,44 (d, J = 6,5 Hz, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 7,78 (s, 1 H) 6,23 (dd, J = 10,0, 17,0 Hz, 1 H) 6,14 (dd, J = 2,8, 17,0 Hz, 1 H) 5,62 (dd, J = 2,8, 10,0 Hz, 1 H) 5,12 (d, J = 51,0 Hz, 1 H) 4,46 (td, J = 6,0, 11,9 Hz, 1 H) 3,88-3,6 (m, 4 H) 3,82 (s, 3 H) 3,71 (s, 3 H) 3,62 (s, 3 H). *m/z* (APCI⁺) para C₁₈H₂₃FN₉O₂ 416,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 7A (Esquema F): Preparación de *N*-((3*R*,4*R*)-4-fluoro-1-(6-((3-metoxi-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)-9-metil-9*H*-purin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida

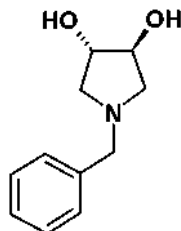


15 Etapa de preparación 1A: Preparación de (3*R*,4*R*)-1-bencil-3,4-dihidropirrolidina-2,5-diona



Una mezcla de xileno, (1,2 l), bencilamina (120 g, 1,10 mol, 1,0 equiv.) y ácido L-(+)-tartárico (173 g, 1,15 mol, 1,05 equiv.) se calentaron a 135 °C durante 12 h (temperatura de la camisa del matraz). Tras finalizar la reacción, la mezcla se enfrió a 65 °C y se añadió MeOH (120 ml, 1 vol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h y la suspensión resultante se enfrió a 20 °C seguido de la adición de EtOAc (480 ml). La agitación se continuó a 10 °C durante 2 h. El producto en bruto se aisló por filtración y se lavó con EtOAc (120 ml) y se secó sobre el filtro. El producto en bruto se capturó a continuación en MeOH (480 ml) y se calentó a reflujo suave durante 1 h, después se enfrió a 20 °C y se granuló durante 1 h. La suspensión se filtró y el precipitado se lavó con MeOH (240 ml) y se secó para dar el compuesto del título (191 g, 864 mmol, 79%) en forma de un sólido granulado de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,38 - 7,30 (m, 2 H) 7,30 - 7,22 (m, 3 H) 6,32 (s a, 1 H) 4,59 (d, J = 14,8 Hz, 1 H) 4,53 (d, J = 14,8 Hz, 1 H) 4,40 (br. D., J=4,3 Hz, 2 H). *m/z* (EI⁺) para C₁₁H₁₁NO₄ 221,0 (M)⁺.

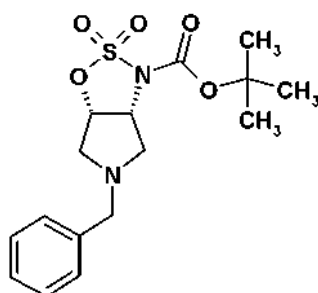
Etapa de preparación 2A: Preparación de (3*S*,4*S*)-1-bencilpirrolidina-3,4-diol



30 A una mezcla de (3*R*,4*R*)-1-bencil-3,4-dihidropirrolidina-2,5-diona (44 g, 199 mmol, 1,0 equiv.) y THF (176 ml) a 20 °C (temperatura de la camisa del matraz) se añadió complejo de borano-tetrahidrofurano (1,0 mol/l) en THF (800 ml, 800 mmol, 1,0 mol/l, 4,0 equiv.) a una velocidad que mantuviera la temperatura entre 20 °C y 25 °C. Durante 1 h, la temperatura de la camisa se aumentó hasta 60 °C y después se mantuvo durante 1 h. Tras completarse, la reacción

se enfrió a 30 °C y se inactivó mediante la adición lenta gota a gota de MeOH (97 ml, 12 equiv.) a la mezcla a una velocidad adecuada para controlar la desgasificación. Después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo y se concentró con agitación hasta un volumen reducido. El disolvente de reacción, THF, se sustituyó después mediante desplazamiento de volumen constante con MeOH (total de 1,5 l). Una vez el contenido de THF se hubo reducido a menos del 1% en peso, el MeOH se sustituyó mediante desplazamiento de volumen constante con EtOAc (total de 1,5 l) para reducir el contenido de MeOH a menos del 1% en peso. A continuación, el volumen total de EtOAc se reajustó a aproximadamente 250 ml (6 vol) y después se enfrió a 5 °C para cristalizar el producto. El producto deseado se aisló por filtración, se lavó con EtOAc frío (88 ml) y secó para dar el compuesto del título (27,0 g, 140 mmol, 70%). Se aisló una segunda cosecha del producto por concentración del filtrado combinado y lavado de la torta hasta mitad del volumen, que se enfrió después a 5 °C, se filtró y se lavó con EtOAc frío (50 ml) para proporcionar más compuesto del título (4,5 g, 23 mmol, 12%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,33 - 7,26 (m, 4 H) 7,25 - 7,20 (m, 1 H) 4,48 (d, J = 4,8 Hz, 2 H) 3,38 - 3,31 (m, 2 H), 3,57 (d, J = 13,0 Hz, 1 H) 3,46 (d, J = 13,0 Hz, 1 H) 2,74 (dd, J = 9,4, 5,9 Hz, 2 H) 2,30 (dd, J = 9,4, 4,4 Hz, 2 H). *m/z* (EI+) para C₁₁H₁₅NO₂ 194,2 (M+H)⁺.

Etapa de preparación 3A: Preparación de *t*-butil éster del ácido (3aR,6aS)-5-bencil-2,2-dioxo-tetrahydro-1-oxa-2λ⁶-tia-3,5-diaza-pentaleno-3-carboxílico

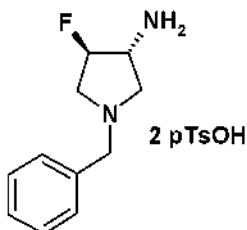


A un reactor encamisado de 5 l (Reactor 1) se añadió 1,4-dioxano (1,8 l), (3S,4S)-1-bencilpirrolidina-3,4-diol (180 g, 0,932 mol, 1,0 equiv.) y TEA (792 ml, 5,68 mol, 6,1 equiv.) y la mezcla resultante se agitó a 10 °C.

A un reactor encamisado de 2 l (Reactor 2) se añadió 1,4-dioxano (1,6 l) e isocianato de clorosulfonilo (596 g, 2,80 mol, 3,0 equiv.) y la solución resultante se enfrió a 10 °C. Se añadió una solución de *tert*-butanol (211 g, 2,85 mol, 3,05 equiv.) en 1,4-dioxano (180 ml) durante 45 min manteniendo la temperatura entre 10 °C y 20 °C, y la solución resultante se agitó a continuación durante 15 min a 10 °C.

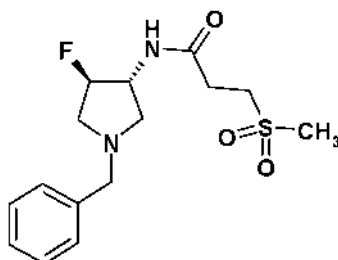
La solución en Reactor 2 se transfirió al Reactor 1 durante 50 min controlando la temperatura interna de Reactor 1 de 10 °C a 20 °C. Tras finalizar la adición, la temperatura de la camisa se calentó a 20 °C y la mezcla resultante se agitó durante 16 h. Cuando el análisis mediante UPLC confirmó que el intermedio bis-alquilado se había formado completamente (objetivo < 3% de intermedio monoalquilado), todo el lote se filtró y el filtrado se mandó a un reactor limpio. La torta TEA-HCl residual se lavó con dioxano (300 ml) y el lavado se combinó con el filtrado. La solución de dioxano resultante se calentó después a 80 °C y se mantuvo durante 3 h. Después de tomar muestras para verificar la finalización de la reacción (<1% intermedio remanente), el lote se destiló (temperatura del recipiente = 80 °C) a vacío parcial (400 mbar) a menos de la mitad del volumen. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (2 l) y se lavó dos veces con agua (2 x 2 l). Después, la mezcla se lavó con bicarbonato sódico 0,5 N (2 l) y después se secó con sulfato sódico (360 g, 2 equiv peso) y se filtró en un reactor limpio y seco. La solución de EtOAc se concentró con vacío parcial hasta aproximadamente un volumen total de 400 ml dando como resultado la formación de una suspensión espesa. La mezcla se enfrió a 0 °C y se agitó durante 1 h y después se filtró y se lavó con EtOAc frío (200 ml) y después se secó en un horno de vacío a 40 °C para dar 173 g del compuesto del título. Se aisló una segunda cosecha del producto por concentración del filtrado y posterior enfriamiento, granulación y filtración para dar 28,4 g más del producto deseado. En total, el compuesto del título se aisló con un 61% de rendimiento (201 g, 568 mmol). RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 7,37 - 7,29 (m, 4 H) 7,29 - 7,23 (m, 1 H) 5,36 (dd, J = 7,3, 3,8 Hz, 1 H) 4,79 - 4,73 (m, 1 H) 4,48 (d, J = 4,8 Hz, 2 H) 3,38 - 3,31 (m, 2 H), 3,70 (d, J = 13,4 Hz, 1 H) 3,62 (d, J = 13,4 Hz, 1 H) 3,13 - 2,99 (m, 2 H) 2,48 - 2,40 (m, 2 H) 1,46 (s, 9 H). *m/z* (EI+) para C₁₆H₂₂N₂O₅S 355,2 (M+H)⁺.

Etapa de preparación 4A: Preparación de bis-tosilato de (3R,4R)-1-bencil-4-fluoropirrolidin-3-amina



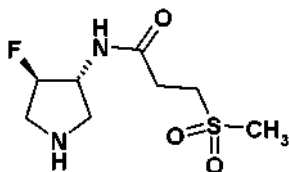
Una solución de fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en THF (1,27 l, 1,27 mol, 2,5 equiv.) y t-butil éster del ácido (3aR,6aS)-5-bencil-2,2-dioxo-tetrahydro-1-oxa-2λ⁶-tia-3-5-diaza-pentaleno-3-carboxílico (180 g, 0,508 mol, 1,0 equiv.) se calentó a 60 °C (temperatura de la camisa) durante 2 h. Tras finalizar la reacción, la mezcla se destiló parcialmente al vacío para retirar el THF. Después de concentrar hasta un volumen de agitación bajo, THF se desplazó con EtOAc (2 X 500 ml). Después de volver a reducir hasta un volumen de agitación bajo, se introdujeron EtOAc (3.6 l) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (396 g, 2,10 mol, 4.1 equiv.) y se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a 10 °C durante 1,5 h y después se granuló a 10 °C durante 2 h. El producto sólido se filtró y se lavó con EtOAc (2 X 900 ml) y se secó a 50 °C en un horno de vacío durante 12 h. El compuesto del título se aisló como un sólido cristalino estable en el aire con un 83% de rendimiento (231 g, 419 mmol). RMN ¹H (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,69 - 7,61 (m, 4 H) 7,56 - 7,42 (m, 5 H) 7,36 - 7,29 (m, 4 H) 5,65 - 5,49 (m, 1 H) 4,47 (s a, 2 H) 4,37 - 4,23 (m, 1 H) 4,15 (ddd, J = 12,8, 8,2, 1,4 Hz, 1 H) 3,88 (dd, J = 19,1, 1,2 Hz, 1 H), 3,74 (ddd, J = 33,2, 14,0, 5,5 Hz, 1 H) 3,44 (dd, J = 12,8, 8,2 Hz, 1 H) 2,34 (s, 6 H). *m/z* (EI⁺) para C₁₁H₁₅FN₂ 194,8 (M+H)⁺.

Etapa de preparación 5A: N-((3R,4R)-1-bencil-4-fluoropirrolidin-3-il)-3-(metilsulfonil)propanamida

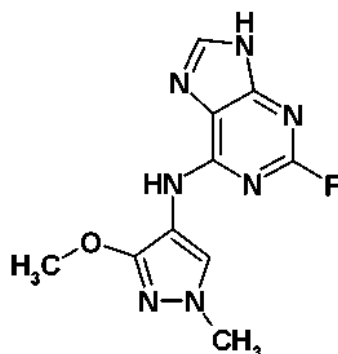


Una suspensión de 1,1'-carbonildiimidazol (73,0 g, 441 mmol, 1,1 equiv.) en acetonitrilo (3.3 l) se agitó a 20 °C hasta que se obtuvo una solución transparente. Se añadió a continuación ácido 3-(metilsulfonil)propanoico (67,0 g, 440 mmol, 1,1 equiv.) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 3 h. Se añadió bis-tosilato de (3R,4R)-1-bencil-4-fluoropirrolidin-3-amina (220 g, 400 mmol, 1,0 equiv.) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h dando como resultado una suspensión fina de color blanco. Los sólidos se retiraron por filtración y la torta de subproducto se lavó con acetonitrilo (600 ml). La solución de acetonitrilo se concentró a continuación hasta un volumen de agitación bajo y después se capturó en EtOAc (2,0 l) y se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio 1 N (1,3 l). La capa acuosa se volvió a extraer con EtOAc (500 ml) y las capas de EtOAc combinadas se lavaron con agua (1,0 l). La solución resultante de EtOAc se destiló para retirar aproximadamente 2,0 l de destilado, y después se desplazó con 2-propanol en condiciones atmosféricas hasta que la temperatura interna aumentó a 78 °C manteniendo a la vez un volumen total de 2 l. El lote se enfrió a continuación hasta 20 °C y se granuló a 20 °C durante 12 h, dando como resultado la cristalización del producto. El producto deseado se aisló por filtración y la torta se lavó con 2-propanol (600 ml), después se secó en un horno a 40 °C a presión reducida durante 12 h. El compuesto del título (108 g, 308 mmol) se aisló con un 77% de rendimiento. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,36 (br. d., J = 7,0 Hz, 1 H) 7,37 - 7,29 (m, 4 H) 7,29 - 7,23 (m, 1 H) 4,90 (ddt, J = 53,4, 5,3, 2 X 1,7 Hz, 1 H) 4,25 (dddd, J = 26,4, 13,9, 7,0, 1,4 Hz, 1 H) 3,61 (d, J = 13,2 Hz, 1 H) 3,57 (d, J = 13,2 Hz, 1 H) 3,36 - 3,28 (m, 2 H) 3,03 (dd, J = 9,3, 7,5 Hz, 1 H) 2,97 (s, 3 H) 2,80 (dd, J = 24,0, 11,6 Hz, 1 H) 2,66 (ddd, J = 30,6, 11,6, 5,3 Hz, 1 H) 2,57 (td, 2 X 7,7, 1,4 Hz, 2 H) 2,18 (dd, J = 9,4, 6,7 Hz, 1 H). *m/z* (EI⁺) para C₁₅H₂₁FN₂O₃S 329,7 (M+H)⁺.

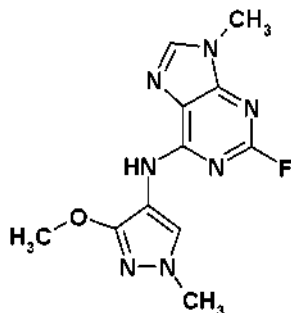
Etapa de preparación 6A: N-((3R,4R)-4-fluoropirrolidin-3-il)-3-(metilsulfonil)propanamida



A un reactor Parr se añadió N-((3R,4R)-1-bencil-4-fluoropirrolidin-3-il)-3-(metilsulfonil)propanamida (86,5 g, 263 mmol, 1,0 equiv.), hidróxido de paladio (20 % sobre carbono, 2,59 g, 3,69 mmol, 3 % p/p) y MeOH (430 ml). El reactor se purgó tres veces con nitrógeno (50 psi) y después se purgó tres veces con hidrógeno (20 psi). El reactor se calentó a 50 °C y después se presurizó a 50 psi con agitación a 1200 rpm. El material se hidrogenó durante 7 h y después se enfrió a 20 °C y se purgó con nitrógeno. La mezcla se filtró para retirar el catalizador y la torta se lavó con MeOH (173 ml). El filtrado y el lavado combinados se concentraron a aproximadamente 200 ml seguido de la adición de MTBE (200 ml) y después se concentró hasta un volumen de agitación bajo. Se añadió más cantidad de MTBE (200 ml) y después se granuló a 20 °C durante 16 h. El producto deseado se aisló por filtración, se lavó con MTBE (300 ml) y después se secó en un horno a 40 °C durante 12 h. El compuesto del título se aisló con un 90% de rendimiento (53,3 g, 224 mmol) en forma de un sólido cristalino de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,15 (br. d., J = 6,8 Hz, 1 H) 4,96 - 4,78 (m, 1 H) 4,14 - 4,01 (m, 1 H) 3,32 (dd, J = 8,0, 7,3 Hz, 2 H) 3,13 (dd, J = 11,8, 6,8 Hz, 1 H) 3,01 - 2,93 (m, 1 H) 2,98 (s, 3 H) 2,88 (d, J = 3,0 Hz, 1 H) 2,60 (s a, 1 H) 2,57 - 2,52 (m, 3 H). *m/z* (EI⁺) para C₈H₁₅FN₂O₃S 239,1 (M+H)⁺.

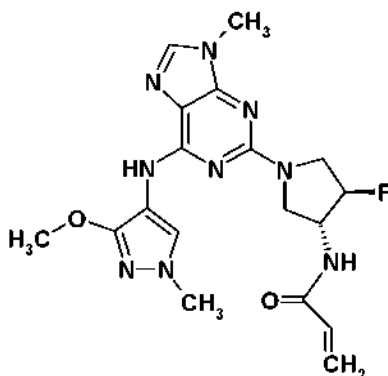
Etapa 1: Preparación de 2-fluoro-N-(3-metoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-amina

Una suspensión de 6-cloro-2-fluoro-9H-purina (88% de potencia, 5,90 kg, 30,20 mol, 1,00 equiv.), clorhidrato de 3-metoxi-1-metil-1H-pirazol-4-amina (98% de potencia, 5,55 kg, 33,22 mol, 1,10 equiv.), y bicarbonato sódico (10,1 kg, 120,81 mol, 4,00 equiv.) en EtOAc (106 l) se agitó a 50 °C durante 12 h. La mezcla de reacción a continuación se enfrió a 20 °C, se granuló durante 1 h, se filtró, y los sólidos se lavaron con EtOAc (18 l) y se secaron sobre el filtro. El producto en bruto se devolvió al reactor y se suspendió en agua (106 l) y se agitó a 35 °C durante 2 h. La suspensión resultante se enfrió a 20 °C y el producto deseado se aisló por filtración y la torta se lavó con agua (30 l) y después con EtOAc (30 l) y se secó durante 16 h a 50 °C para dar el compuesto del título (6,26 kg, 23,8 mol, 79% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,03 (s a, 1 H) 9,21 (s a, 1 H) 8,18 (s a, 1 H) 7,74 (s a, 1 H) 3,81 (s a, 3 H) 3,71 (s, 3 H). m/z (APCI+) para C₁₀H₁₁FN₇O 264,2 (M+H)⁺.

Etapa 2: Preparación de 2-fluoro-N-(3-metoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)-9-metil-9H-purin-6-amina

A un reactor de 100 l provisto de un secuestrante de agente cáustico se añadió 2-metiltetrahidrofurano (44,0 l), 2-fluoro-N-(3-metoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-6-amina (2,20 kg, 8,36 mol, 1,00 equiv.) y fosfato potásico tribásico (7,10 kg, 33,43 mol mmol, 4,00 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 5 °C y dimetil sulfato (1,42 kg, 11,28 mol, 1,35 equiv.) se añadió y la mezcla resultante se agitó a 5 °C durante 1 h. La reacción se calentó de 5 °C a 15 °C durante 2 h y después se mantuvo a 15 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a 5 °C y se inactivó con agua (44,0 l) manteniendo la temperatura interna por debajo de 10 °C. Después, la mezcla se calentó a 50 °C durante 2 h y después se enfrió a 10 °C y se granuló durante 2 h. El producto se aisló por filtración y se lavó con agua (11,0 l) y después con 2-metiltetrahidrofurano (11,0 l). La torta se secó al vacío a 40 °C durante 8 h para dar el compuesto del título (1,99 kg, 7,18 mol, 86% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,23 (s a, 1 H) 8,13 (s a, 1 H) 7,67 (s, 1 H) 3,78 (s, 3 H) 3,70 (s, 3 H) 3,69 (s a, 3 H). m/z (APCI+) para C₁₁H₁₃FN₇O 278,2 (M+H)⁺.

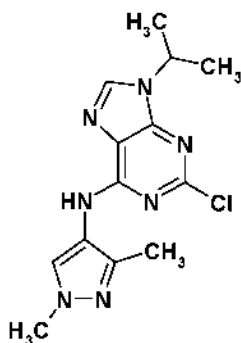
Etapa 3: Preparación de N-((3R,4R)-4-fluoro-1-(6-((3-metoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-9-metil-9H-purin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida



A un reactor Hastelloy de 200 l calentado a 40 °C se añadió sulfolano (22.4 l) y *N*-((3*R*,4*R*)-4-fluoropirrolidin-3-il)-3-(metilsulfonyl)propanamida (4,03 kg, 16,9 mol, 1,05 equiv.) y la mezcla resultante se agitó hasta que todos los sólidos se disolvieron. A esta solución se añadió 2-fluoro-*N*-(3-metoxi-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-9-metil-9*H*-purin-6-amina (4,47 kg, 16,1 mol, 1,00 equiv.) y *N,N*-diisopropiletilamina (8,50 l, 48,7 mol, 3.0 equiv.) y la mezcla se calentó a 115 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 30 °C, y una solución de hidróxido potásico (2,26 kg, 40,3 mol, 2,5 equiv.) en agua (44,7 l) se añadió. Después de agitar durante 4 h, la mezcla de reacción se enfrió a 20 °C, se añadió agua (44,7 l) y la mezcla resultante se granuló durante 12 h. El producto en bruto se aisló en un filtro Nutsche y se lavó con agua (27 l) y después se secó bajo atmósfera de nitrógeno sobre el filtro. El reactor se lavó y después se introdujeron agua (35,8 l) y acetona (53,6 l). La torta del producto en bruto se devolvió al reactor y se calentó a 60 °C hasta que todos los sólidos se disolvieron. El lote se enfrió a continuación hasta 40 °C y después se transfirió a un reactor de 100 l sin motas mediante un filtro de 10 µm incorporado. El reactor de 200 l, la conducción y el filtro se enjuagaron con acetona (5 l) y el lavado se envió al reactor de 100 l. El lote se concentró con la temperatura de la camisa ajustada a 70 °C con vacío parcial hasta que el contenido de acetona se redujo hasta el 5% en peso, según se determina mediante cromatografía de gases del espacio superior. A continuación, el lote se enfrió a 20 °C y se granuló durante 4 h. El producto se filtró, se lavó con agua (18 l) y se secó en un horno de vacío a 55 °C durante 8 h. El compuesto del título (3,942 kg, 9,49 mol, 59%) se aisló en forma de un sólido cristalino de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,44 (d, J = 6,5 Hz, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 7,78 (s, 1 H) 6,23 (dd, J = 10,0, 17,0 Hz, 1 H) 6,14 (dd, J = 2,8, 17,0 Hz, 1 H) 5,62 (dd, J = 2,8, 10,0 Hz, 1 H) 5,12 (d, J = 51,0 Hz, 1 H) 4,46 (td, J = 6,0, 11,9 Hz, 1 H) 3,88-3,6 (m, 4 H) 3,82 (s, 3 H) 3,71 (s, 3 H) 3,62 (s, 3 H). *m/z* (APCI+) para C₁₈H₂₃FN₉O₂ 416,3 (M+H)⁺.

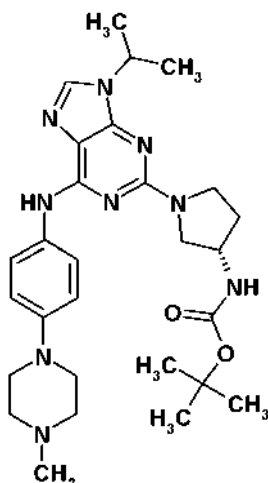
Condiciones alternativas para los Esquemas generales anteriores:

Esquema A: S_pAr mediada con ácido con sal de HCl. Preparación de 2-cloro-*N*-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-9-isopropil-9*H*-purin-6-amina



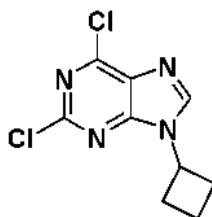
A una solución de 2,6-dicloro-9-isopropil-9*H*-purina (421 mg, 1,82 mmol), como se ha preparado en la etapa 1 del Ejemplo 1, en iPrOH (9 ml) en un recipiente de microondas de 20 ml se añadió clorhidrato de 1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-amina (300 mg, 2,19 mmol) y la mezcla se calentó en el microondas a 130 °C durante 1,5 h. El precipitado de color blanco formado en el vial de reacción se recogió para dar el compuesto del título (424 mg, 72% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,87 (s a, 1 H) 8,65 (s a, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 4,62 - 4,85 (m, 1 H) 3,79 (s, 3 H) 2,12 (s, 3 H) 1,53 (d, J=6,72 Hz, 6 H). *m/z* (APCI+) para C₁₃H₁₆ClN₇ 306,2 (M+H)⁺.

Esquema A: S_pAr mediada por base. Preparación de (S)-(1-(9-isopropil-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-9*H*-purin-2-il)pirrolidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo

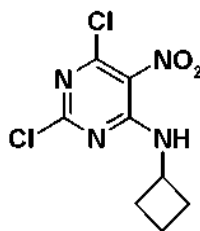


- 5 Una mezcla de 2-cloro-9-isopropil-*N*-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-9*H*-purin-6-amina (200 mg, 0,52 mmol), como se ha preparado en la etapa 2 del Ejemplo 1, y (*S*)-pirrolidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (290 g, 1,56 mmol) en *n*BuOH (10 ml) en un tubo cerrado herméticamente se agitó a 120 °C durante 48 h. La TLC (CH₂Cl₂/MeOH = 10/1) mostró que parte del material de partida seguía sin reaccionar. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH = 50/1 a 10/1) para proporcionar el compuesto del título (250 mg, 90% de rendimiento) en forma de una goma de color pardo.

Preparación 1: Preparación de 2,6-dicloro-9-ciclobutil-9*H*-purina

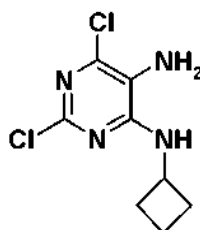


- 10 Etapa 1: Preparación de 2,6-dicloro-*N*-ciclobutil-5-nitropirimidin-4-amina



- 15 Ciclobutanamina (0,485 ml, 5,68 mmol) en *i*PrOH (20 ml) se añadió a una solución de 2,4,6-tricloro-5-nitropirimidina (1,29 g, 5,65 mmol) en *i*PrOH (40 ml) a -78 °C gota a gota mediante un embudo de adición. Después de que se completara la adición, la mezcla se dejó calentar a ta durante 30 min, después se añadió DIEA (0,940 ml, 5,66 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 10 min. El disolvente se retiró a presión reducida y se secó para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido que se usó sin purificación.

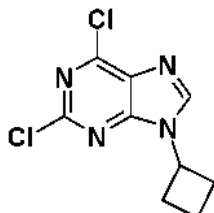
Etapa 2: Preparación de 2,6-dicloro-*N*^t-ciclobutilpirimidina-4,5-diamina



- 20 Se añadió Fe en polvo (631 mg, 11,3 mmol) a una solución de 2,6-dicloro-*N*-ciclobutil-5-nitropirimidin-4-amina (bruto, 5,65 mmol) en HOAc (5 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 30 min. La mezcla se filtró a través de Celite® y los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con EtOAc (80 ml) y se lavó con agua (80

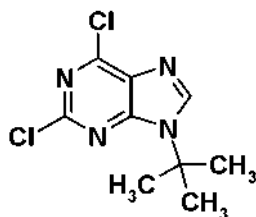
ml), solución saturada de NaHCO_3 (80 ml) y salmuera (80 ml). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo que se usó sin purificación. m/z (APCI+) para $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_4$ 233,15/235,10 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Etapa 3: Preparación de 2,6-dicloro-9-ciclobutil-9H-purina



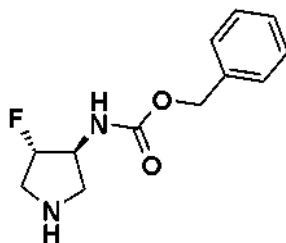
5 2,6-Dicloro-*N*⁹-ciclobutilpirimidina-4,5-diamina (bruto, 5,65 mmol) en dietoxiacetato de etilo (8 ml) se agitó y se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc (80 ml) y se lavó con agua (80 ml), solución saturada de NaHCO_3 (80 ml) y salmuera (80 ml). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con 20-50% EtOAc/heptanos para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (727 mg, 53% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,95 (1 H, s) 5,07 (1 H, quin, $J=8,56$ Hz) 2,59 - 2,77 (2 H, m) 2,42 - 2,50 (2 H, m) 1,71 - 1,96 (2 H, m); m/z (APCI+) para $\text{C}_9\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_4$ 243,10 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Preparación 2: Preparación de 9-(*terc*-butil)-2,6-dicloro-9H-purina

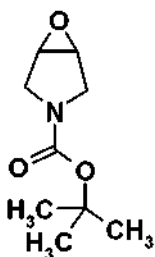


15 A una suspensión de 2,6-dicloro-9H-purina (8,00 g, 40 mmol, 1,00 equiv.) y Na_2SO_4 (96,2 g, 677 mmol, 16.0 equiv.) en *terc*-butanol (380 ml) se añadió H_2SO_4 concentrado (11,3 ml, 211 mmol, 5 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C con agitación vigorosa con un condensador de reflujo [**Precaución:** desprendimiento de gases]. Durante las siguientes 10 h, se añadieron más cantidad de H_2SO_4 (26 ml), Na_2SO_4 (75 g), y *terc*-butanol (350 ml) a la mezcla de reacción en varias porciones. Después de 6 h más de calentamiento, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con NaHCO_3 (s) añadido en porciones [**Precaución:** desprendimiento de gases], y se diluyó con agua (300 ml) y EtOAc (300 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y salmuera, se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con un gradiente de 0 - 50% EtOAc en heptano para dar el compuesto del título (4,09 g, 40% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,73 (s, 1H) 1,73 (s, 9H). m/z (APCI+) para $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_4$ 245,1/247,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Preparación 3: Preparación de [(3,4-*trans*)-4-fluoropirrolidin-3-il]carbamato de bencilo

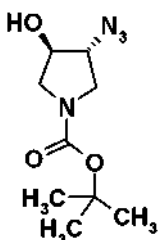


Etapa 1: Preparación de 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo



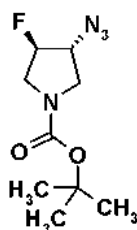
- 5 A una solución agitada de 2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo (130 g, 0,77 mol) en CH₂Cl₂ (0.8 l) se añadió mCPBA (233 g, 1,15 mol) en porciones a 5 °C. Después de la adición, la mezcla resultante se calentó a ta y se agitó durante una noche. El sólido resultante se retiró por filtración y el filtrado se lavó con una solución acuosa saturada de Na₂SO₃ a pH=7-8, después se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (3 x 200 ml) y salmuera (0,2 l). La capa orgánica se concentró y el residuo se destiló a presión reducida para dar el compuesto del título (110 g, 77% de rendimiento) en forma de un líquido de color amarillo claro. Se usó tal cual en la siguiente etapa.

Etapa 2: Preparación de (*trans*)-3-azido-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



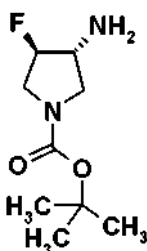
- 10 A una solución agitada de 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *tert*-butilo (110 g, 0,595 mol) en MeOH/agua (1200 ml/200 ml) se añadieron NaN₃ (77,6 g, 1,19 mol) y NH₄Cl (32 g, 0,598 mol). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante una noche. Se añadió NaOH (0,5 N, 200 ml) se añadió y la mezcla se concentró para retirar MeOH. El residuo se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 400 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron con Na₂SO₄, y después se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un líquido amarillo (rendimiento cuantitativo). Se usó tal cual en la siguiente etapa.
- 15

Etapa 3: Preparación de (*trans*)-3-azido-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



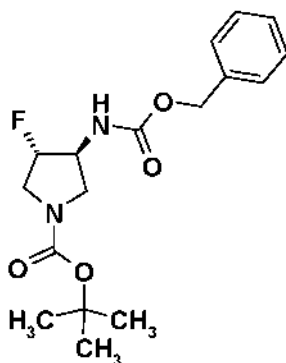
- 20 A la solución de (*trans*)-3-azido-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (120 g, 0,44 mol, 5/6 pureza, que contenía DCM) en DCM (1.2 l) a -78 °C se añadió gota a gota DAST (141 g, 0,88 mol) en DCM (200 ml). Después de la adición, la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h, después se calentó a ta y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de Na₂CO₃ (2 l) lentamente, después la fase de DCM se lavó con agua (1 l), solución saturada de NaCl y se secó con Na₂SO₄. Se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (éter de petróleo/EtOAc 20/1-10/1) para dar el compuesto del título (48 g, 48% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro.
- 25

Etapa 4: Preparación de (3,4-*trans*)-3-amino-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



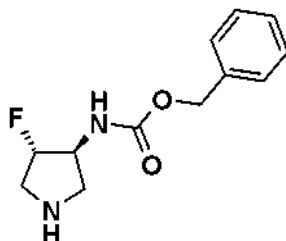
A una solución agitada de (*trans*)-3-azido-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (45 g, 0,196 mol) en THF (0.5 l) se añadió PPh₃ (67,5 g, 0,25 mol) en porciones a 0-5 °C. La mezcla resultante se calentó a ta y se agitó durante 2 h. Se añadieron 50 ml de agua y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción seguidamente se enfrió y se concentró para retirar los volátiles. El residuo se diluyó con EtOAc (0.2 l), y se lavó con solución saturada de ácido cítrico (200 ml). La capa acuosa se lavó con EtOAc (2 x 50 ml), después el pH se ajustó a 7-8 con una solución acuosa saturada de K₂CO₃, y se extrajo con EtOAc (5 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron con Na₂SO₄, se concentraron, después se secaron al vacío para dar el compuesto del título (22,28 g, 56% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro que solidificó después de un periodo de reposo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,65-4,45 (d, 1H), 3,65-3,49 (m, 1H), 3,48-3,35 (m, 3H), 3,21-3,12 (d, 1H), 1,73 (s a, 2H), 1,39 (s, 9H). *m/z* (APCI+) para C₉H₁₇FN₂O₂ 149,07 (M+H-56)+.

Etapa 5: Preparación de (3,4-*trans*)-3-[(benciloxi)carbonil]amino-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



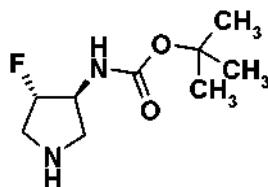
Una solución de (3,4-*trans*)-3-amino-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (408 mg, 2 mmol) en DCM (20 ml) se enfrió en un baño de hielo/agua. Se añadieron DIPEA (0,38 ml, 2,2 mmol) y CBZ-Cl (0,3 ml, 2 mmol) y la solución resultante se tapó, se agitó en el baño de refrigeración y se dejó calentar a ta gradualmente durante 2 h. La reacción se diluyó con DCM (30 ml) y se añadió solución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 ml), se secó con Na₂SO₄, y se evaporó para dar un resto incoloro que se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de 100% de heptano hasta 50% de acetato de etilo-50% heptano) para dar el producto del título en forma de un aceite incoloro (635 mg, 94% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,27 - 7,47 (m, 5 H) 5,12 (s a, 2 H) 4,28 (s a, 1 H) 3,31 - 3,79 (m, 3 H) 1,47 (s, 9 H). *m/z* (APCI+) para C₁₇H₂₃FN₂O₄ 239,2 (M+H)⁺ (Pm precursor con pérdida del grupo Boc).

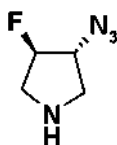
Etapa 6: Preparación de [(*trans*)-4-fluoropirrolidin-3-il]carbamato de bencilo



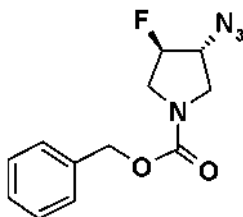
A una solución de (3,4-*trans*)-3-[(benciloxi)carbonil]amino-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (630 mg, 1,9 mmol) en DCM (19 ml) se añadió TFA (0,56 ml, 5,6 mmol, 3 mol equiv.) y la reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los volátiles se retiraron para dar un residuo incoloro, que después se repartió entre DCM (80 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO₃ (15 ml). La capa orgánica se separó, y el producto se extrajo con más DCM (30 ml), se secó con Na₂SO₄ y se evaporó para dar el producto del título en forma de un aceite incoloro (427 mg, 96% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,30 - 7,42 (m, 5 H) 4,92 - 5,19 (m, 3 H) 4,06 - 4,34 (m, 1 H) 3,46 (dd, J = 11,68, 6,54 Hz, 1 H) 3,04 - 3,30 (m, 2 H) 2,80 (d, J = 10,88 Hz, 1 H) 2,33 (s a, 2 H). RMN ¹⁹F (376 MHz, cloroformo-d) δ ppm -75,62 (s, 1 F). *m/z* (APCI+) para C₁₂H₁₅FN₂O₂ 239,1 (M+H)⁺.

Preparación 4: Preparación de ((3*R*,4*R*)-4-fluoropirrolidin-3-il)carboxilato de *tert*-butilo

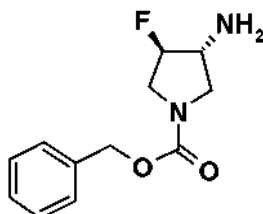


Etapa 1: Preparación de (trans)-3-azido-4-fluoropirrolidina

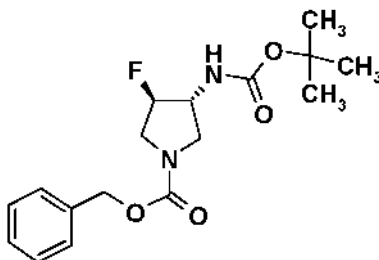
5 A una solución de (trans)-3-azido-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (25 g, 109 mmol), como se ha preparado en la etapa 3 de Preparación 3, en EtOAc (100 ml) se añadió HCl/EtOAc (50 ml) a 0-5 °C. Después, la mezcla se agitó a ta durante 4 h. El sólido se filtró y se lavó con éter de petróleo /EtOAc (2:1,40 ml) para dar el compuesto del título (18 g) en forma de un sólido de color gris, que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2: Preparación de (trans)-3-azido-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de bencilo

10 A una mezcla agitada de (trans)-3-azido-4-fluoropirrolidina (18 g) en CH₂Cl₂ (120 ml) se añadió DIPEA (35 g, 0,27 mol, 2,5 equiv.), después se añadió CBZ-Cl (22 g, 0,13 mol) gota a gota a 0-5 °C. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. La mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (150 ml), solución acuosa saturada de NaHCO₃ (3 x 40 ml) y salmuera (40 ml). La capa orgánica se concentró y se purificó en columna (éter de petróleo/EtOAc = 10:1-5:1) para dar el compuesto del título (30 g, -100% de rendimiento en dos etapas, que contenía EtOAc y DCM residual) en forma de un aceite de color amarillo claro.

Etapa 3: Preparación de (trans)-3-amino-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de bencilo

20 A una solución agitada de (trans)-3-azido-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de bencilo (30 g, 0,114 mol) en THF (0,3 l) se añadió PPh₃ (33 g, 0,126 mol) en porciones a 0-5 °C. La mezcla resultante se calentó a ta después y se agitó durante 2 h. Se añadieron a continuación 30 ml de agua y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc (0,2 l) y se extrajo con una solución saturada de ácido cítrico (4 x 100 ml). Los extractos acuosos combinados se lavaron con EtOAc (3 x 50 ml), a continuación el pH se ajustó a 8 con una solución acuosa saturada de K₂CO₃, y se extrajo con DCM (4 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron con Na₂SO₄, se concentraron, después se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro que solidificó después de un periodo de reposo para proporcionar un sólido de color blanquecino (16 g, 59% de rendimiento).

Etapa 4: Preparación de (3R,4R)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de bencilo

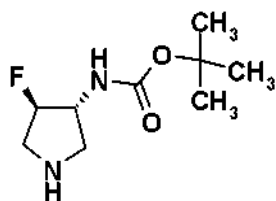
A una solución de (trans)-3-amino-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de bencilo (16 g, 0,067 mol) en DCM (0,15 l) se añadió DIPEA (16 g, 0,124 mol) y Boc₂O (18 g, 0,083 mol) a 0-5 °C y la mezcla resultante se agitó a ta durante una

noche. Después, la mezcla se lavó con una solución saturada de NH_4Cl (3 x 50 ml), solución saturada de NaCl , se secó con Na_2SO_4 , se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (éter de petróleo/ EtOAc = 3:1) para dar el producto racémico (19,40 g, 86% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro (que solidificó tras un periodo de reposo para dar un sólido de color blanco). m/z (APCI+) para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_4$ 361,01 ($\text{M}+23$)⁺. Los enantiómeros se resolvieron con una columna Chiralcel OJ-H 21,2 x 250 mm 5 μ (36 °C) Eluyente 14% de MeOH en CO_2 mantenido a 100 bar Caudal 60 ml/min Muestra -35 mg/ ml en MeOH , 1,0 ml/inj.;

(3R,4R)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de bencilo; >99% ee (+); RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,30 - 7,43 (m, 5 H) 5,15 (s, 2 H) 4,91 - 5,12 (m, 1 H) 4,10 - 4,72 (m, 2 H) 3,57 - 3,84 (m, 3 H) 3,38 - 3,55 (m, 1 H) 1,45 (s, 9 H); $[\alpha]_D^{25} = +22,3^\circ$ (c 0,26, MeOH).

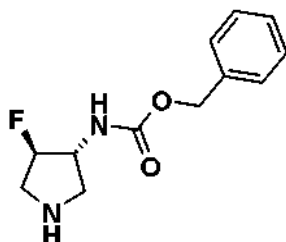
(3S,4S)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de bencilo; ~99% ee (-); RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,30 - 7,43 (m, 5 H) 5,15 (s, 2 H) 4,92 - 5,13 (m, 1 H) 4,12 - 4,62 (m, 2 H) 3,57 - 3,86 (m, 3 H) 3,38 - 3,54 (m, 1 H) 1,45 (s, 9 H). $[\alpha]_D^{25} = -29,4^\circ$ (c 0,16, MeOH).

Etapa 5: Preparación de ((3R,4R)-4-fluoropirrolidin-3-il)carboxilato de *tert*-butilo

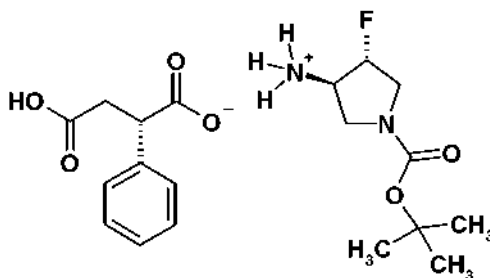


A una solución de (3R,4R)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de bencilo (3,0 g, 8,8 mmol) en MeOH (50 ml) se añadió Pd/C húmedo (0,3 g, 10%) en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con hidrógeno tres veces. La mezcla resultante se agitó a ta bajo un globo de hidrógeno durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título (1,6 g, 88% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro que solidificó después de un periodo de reposo.

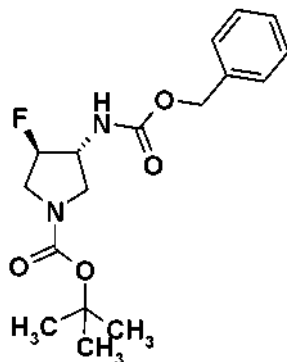
Preparación 5: Preparación de [(3R,4R)-4-fluoropirrolidin-3-il]carbamato de bencilo



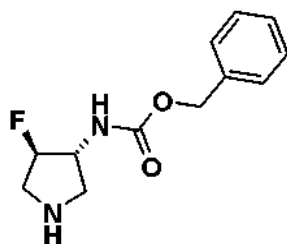
Etapa 1: Preparación de ácido (2S)-2-fenilbutanoico - (3R,4R)-3-amino-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1:1)



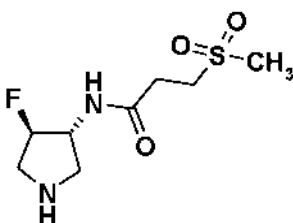
Una mezcla de (3,4-*trans*)-3-amino-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (*trans*-racémico, 500 mg, 2,45 mmol) y ácido (S)-(+)-fenilsuccínico (> 99% (CAS 4036-30-0, 480 mg, 2,45 mmol) en etanol (24,5 ml, 0,1 M) se agitó y se calentó a 80 °C (temperatura de bloque) durante 30 min. La solución resultante se retiró de la placa caliente y se dejó reposar a temperatura ambiente. Después de 16 h los cristales resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con etanol (2 ml) y se secaron para dar el producto del título (500 mg, 51% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco con un ee del 95% (columna Chiralpak AY-H 4,6 x 250 mm, 6% isopropanol a 140 bar, 4 ml/min). Se determinó que este producto era el enantiómero (R,R) según la estructura de rayos del enantiómero opuesto (S,S), que se resolvió con ácido (R)-(-)-fenilsuccínico. $[\alpha]_{D22} = +96,5^\circ$ (c 0,08, EtOH). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,50 (s a, 2 H) 7,19 - 7,36 (m, 5 H) 4,76 - 4,95 (m, 1 H) 3,86 (dd, J = 9,90, 4,89 Hz, 1 H) 3,32 - 3,71 (m, 4 H) 3,15 (d, J = 10,88 Hz, 1 H) 2,91 (dd, J = 16,75, 9,90 Hz, 1 H) 2,54 (dd, J = 16,75, 4,89 Hz, 1 H) 1,40 (s, 9 H). RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -178,71 -178,28 (m, 1 F). m/z (APCI+) para $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_6$ 105,3 para la amina precursora ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Etapa 2: Preparación de (3R,4R)-3-[(benciloxi)carbonil]amino}-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

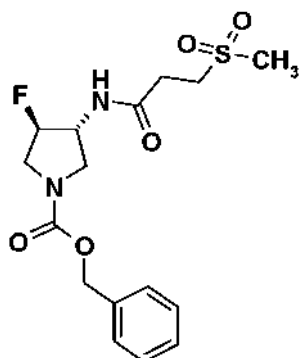
Una solución de ácido (2S)-2-fenilbutanodioico - (3R,4R)-3-amino-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1:1) (500 mg, 1,2 mmol) en DCM (20 ml) se enfrió en un baño de hielo/agua. Se añadió DIPEA (0,69 ml, 4 mmol, 3,3 mol equiv.), seguido de CBZ-Cl (185 μ l, 1,26 mmol, 1,05 mol equiv.). La solución de reacción resultante se tapó, se agitó en el baño de refrigeración y se dejó calentar a *ta* y se agitó durante 2 h. La reacción se diluyó con DCM (30 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml). La capa orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄, y se evaporó para dar un residuo incoloro que se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de 100% de heptano hasta 50% de acetato de etilo-50% heptano) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (388 mg, 96 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,30 - 7,42 (m, 5 H) 5,12 (s a, 2 H) 4,74 - 5,04 (m, 1 H) 4,28 (s a, 1 H) 3,28 - 3,80 (m, 4 H) 1,47 (s, 9 H). RMN ¹⁹F (376 MHz, cloroformo-d) δ ppm -180,76 - 178,52 (m, 1 F). *m/z* (APCI+) para C₁₇H₂₃FN₂O₄ 239,2 (M+H)⁺. La pureza quiral se determinó como se indica a continuación (usando material racémico para comparar):
Columna Chiralcel OJ-H 4,6 x 250 mm; 10% MeOH a 140 bar, 3 ml/min ~ 76% ee; [α]_{D20} = +14,3° (c 0,4, EtOH).

Etapa 3: Preparación de [(3R,4R)-4-fluoropirrolidin-3-il]carbamato de bencilo

A una solución de (3R,4R)-3-[(benciloxi)carbonil]amino}-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (380 mg, 1,2 mmol) en DCM (20 ml) se añadió TFA (0,34 ml, 3,4 mmol, 3 mol equiv.). La reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió más cantidad de TFA (0,34 ml, 3,4 mmol, 3 mol equiv.) y la agitación a temperatura ambiente se continuó durante otras 2 h. Los volátiles se retiraron para dar un residuo incoloro. Se añadieron DCM (30 ml) y una solución acuosa de K₂CO₃ (1 M, 5 ml). La capa orgánica se separó, se extrajo con más DCM (30 ml), se secó con Na₂SO₄ y se evaporó para dar el compuesto del título en forma de una goma incolora (246 mg, 92% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,29 - 7,43 (m, 5 H) 4,80 - 5,21 (m, 4 H) 4,07 - 4,28 (m, 1 H) 3,46 (s a, 1 H) 2,96 - 3,30 (m, 2 H) 2,74 (s a, 1 H). RMN ¹⁹F (376 MHz, cloroformo-d) δ ppm -72,38 (s, 1 F). *m/z* (APCI+) para C₁₂H₁₅FN₂O₂ 239,2 (M+H)⁺. La pureza quiral se determinó como se indica a continuación (usando la muestra racémica para comparar):
Columna Chiralpak AD-H 4,6 x 100 mm; 40% MeOH/DEA a 120 bar, 4 ml/min ~75% ee [α]_{D22} = - 3,3° (C 0,24, MeOH).

Preparación 6: Preparación de N-((3R,4R)-4-fluoropirrolidin-3-il)-3-(metilsulfonil)propanamida

Etapa 1: Preparación de (3R,4R)-3-fluoro-4-(3-(metilsulfonil)propanamido)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo

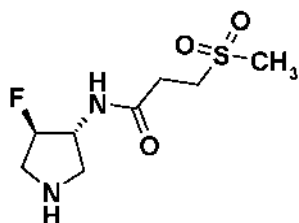


5 A una solución de (3R,4R)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de bencilo, como se ha preparado en la etapa 4 de la Preparación 4, (2,00 g, 5,91 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (30 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1,4 ml, 18,3 mmol, 3,10 equiv.). Después de 2,5 h, se añadió una porción adicional de ácido trifluoroacético (3,0 ml, 39,2 mmol, 6,63 equiv.). Después de 3 h más, la mezcla de reacción se concentró al vacío (1 mm de Hg) hasta dar un jarabe y esta sal de trifluoroacetato en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 El material anteriormente obtenido se disolvió en diclorometano (20 ml) y se trató con 4-metil morfolina (3,0 ml, 27,2 mmol, 4,61 equiv.), ácido 3-(metilsulfonyl)propanoico (1,20 g, 7,89 mmol, 1,34 equiv.), y clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (1,30 g, 6,78 mmol, 1,15 equiv.). Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 h, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con un gradiente de 3-10% EtOH en EtOAc para dar el compuesto del título (1,56 g, 70.9% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,43 (d, J = 6,2 Hz, 1 H) 7,38 (d, J = 4,4 Hz, 4 H) 7,37 - 7,28 (m, 1 H) 5,10 (s, 2 H) 5,08 - 4,91 (m, 1 H) 4,29 (s a, 1 H) 3,72 - 3,50 (m, 3 H) 3,40 (dd, J = 5,2, 11,6 Hz, 1 H) 3,36 - 3,30 (m, 2 H) 2,97 (s, 3 H) 2,60 - 2,53 (m, 2 H). *m/z* (APCI+) para C₁₆H₂₂FN₂O₅S 373,2 (M+H)⁺.

15

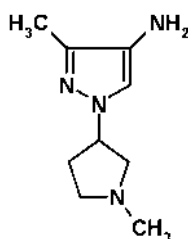
Etapa 2: Preparación de N-((3R,4R)-4-fluoropirrolidin-3-il)-3-(metilsulfonyl)propanamida



20 A una suspensión purgada con nitrógeno de (3R,4R)-3-fluoro-4-(3-(metilsulfonyl)propanamido)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (2,80 g, 7,52 mmol, 1,00 equiv.) y Pd al 10%/C (300 mg) en etanol (250 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 16 h. La mezcla de reacción se purgó a continuación con nitrógeno y se filtró a través de una capa de Celite®. El Celite® se lavó con más cantidad de etanol (50 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (1,75 g, 98 % de rendimiento, 95 % de pureza) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,13 (d, J = 6,7 Hz, 1 H) 4,73 - 5,02 (m, 1 H) 3,99 - 4,20 (m, 1 H) 3,32 (t, J = 7,6 Hz, 2 H) 3,14 (dd, J = 11,7, 6,8 Hz, 2 H) 2,94 - 3,01 (m, 4 H) 2,87 - 2,91 (m, 1 H) 2,52 - 2,59 (m, 3 H). *m/z* (APCI+) para C₈H₁₆FN₂O₃S 239,2 (M+H)⁺.

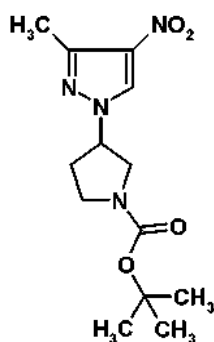
25

Preparación 7: Preparación de 3-(3-metil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



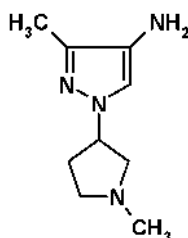
30

Etapa 1: Preparación de 3-(3-metil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



- A una solución de 3-metil-4-nitro-1H-pirazol (3,0 g, 23,6 mmol, 1,00 equiv.), 3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,42 g, 23,6 mmol, 1,00 equiv.), y trifetilfosfina (6,19 g, 23,6 mmol, 1,00 equiv.) en THF (60 ml) se añadió una solución de azodicarboxilato de dietilo (4,34 ml, 23,6 mmol, 1,00 equiv.) en THF (10 ml) gota a gota durante 30 min.
- 5 La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 20 h y después se concentró. La mezcla de reacción en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice repetida eluyendo con un gradiente de 0-35% EtOAc en heptano para dar el compuesto del título (2,48 g, 35% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro que fue el primero que eluyó de los dos isómeros estructurales. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,15 (s, 1 H) 4,80 (quin, J = 5,7 Hz, 1 H) 3,83 (dd, J = 6,0, 12,0 Hz, 1 H) 3,79 - 3,45 (m, 3 H) 2,52 (s, 3 H) 2,38 (c, J = 7,0 Hz, 2 H) 1,46 (s, 9 H). *m/z* (APCI+) para C₁₃H₂₁N₄O₄ 197,2 (M+H)⁺.
- 10

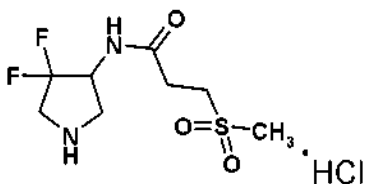
Etapa 2: Preparación de 3-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-amina



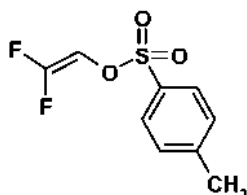
- Un matraz de fondo redondo purgado con nitrógeno se cargó con 3-(3-metil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (980 mg, 3,31 mmol, 1,00 equiv.), Pd al 10%/C (400 mg) y metanol (35 ml). La mezcla de reacción se purgó con hidrógeno durante 5 min, después se agitó vigorosamente en una atmósfera de hidrógeno durante 12 h. La mezcla de reacción se purgó a continuación con nitrógeno, se filtró a través de Celite®, se concentró, y se destiló azeotrópicamente con tolueno (2 x 20 ml) para dar a un aceite de color rojo pálido que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 15

- A una solución de la amina anteriormente obtenida en THF (13 ml) se añadió una solución de LAH (13,0 ml, 13,0 mmol, 4,00 equiv., 1 M en THF) gota a gota durante 5 min. Después de 15 min, se añadió más cantidad de THF (20 ml) para facilitar la agitación. Después de 24 h, la mezcla de reacción se introdujo en un baño a temperatura ambiente y se trató secuencialmente con agua (1 ml), solución acuosa de NaOH 1 M (1 ml), y agua (3 ml). Después de agitar durante 30 min la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se filtró. El sólido resultante se lavó con una porción adicional de EtOAc (20 ml) y los sólidos combinados se concentraron. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-5% 7 N amoniaco metanólico / DCM para dar el compuesto del título (113 mg, 19% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,00 (s, 1 H) 4,59 (tdd, J = 4,8, 7,3, 9,5 Hz, 1 H) 3,55 (s, 2 H) 2,74 - 2,61 (m, 2 H) 2,57 (dd, J = 5,0, 9,5 Hz, 1 H) 2,41 (dt, J = 6,2, 8,4 Hz, 1 H) 2,25 (s, 3 H) 2,24 - 2,17 (m, 1 H) 1,97 (s, 3 H) 1,96 - 1,85 (m, 1 H). *m/z* (APCI+) para C₉H₁₇N₄ 181,2 (M+H)⁺.
- 20
- 25

30 **Preparación 8: Preparación de clorhidrato de N-(4,4-difluoropirrolidin-3-il)-3-(metilsulfonyl)propanamida**

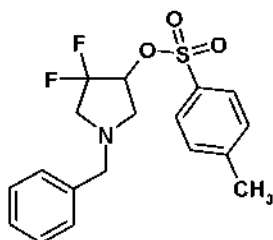


Etapa 1: Preparación de 2,2-difluoroetil-4-metilbencenosulfonato



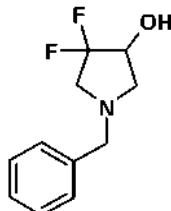
A un matraz de 3 bocas provisto de barrita agitadora (secado en horno), condensador enfriado con agua), y termómetro interno, se añadió 2,2,2-trifluoroetil-4-metilbencenosulfonato (25,4 g, 100 mmol) seguido de THF (333 ml, 0,3 M). La mezcla se agitó y se agitó en un baño de acetona/hielo seco (temperatura interna a -78 °C). nBuLi (10 M en hexanos, 20 ml, 200 mmol) se añadió mediante una jeringa durante 10 min con temperatura interna a aproximadamente -65 °C. La mezcla de reacción se volvió de color oscuro y se agitó a -78 °C durante 20 min. Una mezcla de agua (50 ml) y THF (50 ml) se añadió gota a gota con un embudo de adición para inactivar la reacción (manteniendo la temperatura interna a aproximadamente -70 °C). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se añadió acetato de etilo (400 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 80 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron con Na₂SO₄ y se evaporó para dar un aceite oscuro (29,3 g) que se purificó sobre gel de sílice (220 g columna, 60 ml/min) con gradientes de 100 % de heptano hasta 40 % de acetato de etilo-60 % de heptano para dar el producto del título en forma de un aceite incoloro (22,73 g, 97 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,83 (d, J = 8,31 Hz, 2 H) 7,39 (d, J = 8,19 Hz, 2 H) 6,09 (dd, J = 14,31, 3,91 Hz, 1 H) 2,48 (s, 3 H). RMN ¹⁹F (376 MHz, cloroformo-d) δ ppm -92,88 -88,40 (m, 1 F) -110,58 -107,12 (m, 1 F). El producto del título no se ionizó en CLEM.

Etapa 2: Preparación de 1-bencil-4,4-difluoropirrolidin-3-il-4-metilbencenosulfonato



A un matraz de 250 ml se añadió 2,2-difluoroetenil-4-metilbencenosulfonato (14,0 g, 60 mmol) y N-bencil-1-metoxi-N-[(trimetilsilil)metil]metanamina pura (61 ml, 240 mmol, 4 mol equiv.). El matraz se lavó abundantemente con nitrógeno, se introdujo en una atmósfera de nitrógeno, se colocó un condensador enfriado con agua y después se introdujo en un baño precalentado (a 130 °C) y se agitó durante 5 min. TFA (0,6 ml, 6 mmol, 0,1 mol equiv.) se añadió cuidadosamente durante ~5 min. PRECAUCIÓN: se generaron humo y materiales volátiles durante la adición del TFA. La agitación y el calentamiento continuaron durante 30 min. Los volátiles se retiraron para proporcionar un residuo. Se añadió TEA (0,6 ml, ~6 mmol) para garantizar la base libre. El material en bruto se purificó sobre gel de sílice (220 g, 60 ml/min) con gradientes de 100% de heptano hasta 20% de acetato de etilo-80% heptano para dar el producto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (21,85 g, 100% de rendimiento, >85% de pureza). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,81 (d, J = 8,31 Hz, 2 H) 7,29 - 7,36 (m, 5 H) 7,23 - 7,26 (m, 2 H) 4,76 - 4,92 (m, 1 H) 3,61 (d, J = 9,66 Hz, 2 H) 3,20 (dd, J = 10,39, 6,72 Hz, 1 H) 2,97 - 3,12 (m, 1 H) 2,71 - 2,84 (m, 1 H) 2,66 (ddd, J = 10,45, 6,30, 1,47 Hz, 1 H) 2,45 (s, 3 H). RMN ¹⁹F (376 MHz, cloroformo-d) δ ppm -100,41 - -97,15 (m, 1 F) -111,60 - 107,32 (m, 1 F). m/z (APCI+) para C₁₈H₁₉F₂NO₃S 368,1 (M+H)⁺.

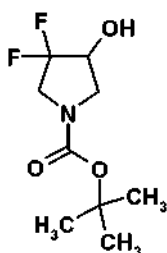
Etapa 3: Preparación de 1-bencil-4,4-difluoropirrolidin-3-ol



Un matraz de 3 bocas de 250 ml provisto de una barrita agitadora, condensador enfriado con agua y un termómetro interno se llenó con 1-bencil-4,4-difluoropirrolidin-3-il-4-metilbencenosulfonato (10,6 g, 25 mmol tras corrección de pureza) y metanol (80 ml). La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió en un baño de hielo/agua (temperatura interna a aproximadamente 10 °C). Se añadieron espirales de magnesio (3 g, 123 mmol, 5 mol equiv.) se añadieron en pequeñas porciones. Después de añadir el Mg, el matraz se retiró del baño para dejar que la temperatura interna aumentara hasta 20 °C. La CLEM de la mezcla de reacción mostró que el material de partida principal seguía sin reaccionar. La reacción se dejó en agitación y, después de 1 h, la temperatura interna era 30 °C (la temperatura interna alcanzó 40 °C durante un corto periodo de tiempo y después la reacción comenzó a

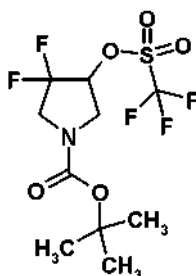
enfriarse). Después de 4 h, la temperatura interna disminuyó a aproximadamente 23 °C y la CLEM mostró que la reacción había finalizado, quedando una pequeña cantidad de Mg sólido. La reacción se enfrió un baño de agua y se añadió lentamente agua (5 ml). La temperatura interna subió a aproximadamente 30 °C durante unos pocos minutos. La mezcla solidificó. Se añadió lentamente una solución acuosa de HCl (6 N, 30 ml total). El sólido se volvió soluble (el pH era de aproximadamente 6). Los volátiles se retiraron hasta el volumen mínimo y se añadió una solución acuosa de KOH para ajustar el pH a 8 y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 200 ml). La capa orgánica era turbia y se evaporó para dar un residuo. Se añadió acetato de etilo (300 ml) y proporcionó una suspensión fina, que se agitó a ta durante una noche. El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se evaporó para dar un aceite de color pardo (7,9 g). La TLC mostró Rf 0,6 (principal) en 50% heptano-50% de acetato de etilo. El material en bruto se purificó sobre gel de sílice (120 g) con gradientes desde 100% de heptano hasta 30% de acetato de etilo-70% heptano para dar el producto del título en forma de un aceite de color amarillo (4,64 g, 89% de rendimiento, ~90% de pureza). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,27 - 7,39 (m, 5 H) 4,17 - 4,29 (m, 1 H) 3,56 - 3,75 (m, 2 H) 3,08 (ddd, J = 10,15, 5,93, 0,79 Hz, 1 H) 2,86 - 3,02 (m, 2 H) 2,62 (ddd, J = 10,15, 4,89, 2,45 Hz, 1 H) 2,31 (s a, 1 H). RMN ¹⁹F (376 MHz, cloroformo-d) δ ppm -102,24 - -98,98 (m, 1 F) -115,46 - -111,80 (m, 1 F). m/z (APCI+) para C₁₁H₁₃F₂NO 214,3 (M+H)⁺.

Etapa 4: Preparación de 3,3-difluoro-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



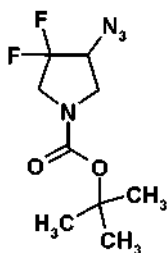
A un matraz de 500 ml se añadió 1-bencil-4,4-difluoropirrolidin-3-ol (4,6 g, 21,6 mmol), etanol (200 ml) y Boc anhídrido (5,65 g, 26 mmol, 1,2 mol equiv.). La solución resultante se desgasificó con nitrógeno durante 5 min. Se añadió Pd(OH)₂ 20% sobre carbono (500 mg) y la mezcla resultante se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (se usaron dos globos) a temperatura ambiente durante 20 h. La reacción se desgasificó con nitrógeno. El catalizador se retiró por filtración. El filtrado se evaporó para dar un aceite incoloro que se purificó sobre gel de sílice (40 g) con gradientes desde 100% de heptano hasta 30 % de acetato de etilo-70 % heptano para dar el producto del título en forma de un aceite incoloro (3,97 g, 82 % de rendimiento, >95 % de pureza). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 4,20 - 4,32 (m, 1 H) 3,63 - 3,82 (m, 3 H) 3,39 - 3,58 (m, 1 H) 2,52 (d, J = 3,67 Hz, 1 H) 1,47 (s, 9 H). RMN ¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm -110,98 - -107,93 (m, 1 F) -125,43 - -121,77 (m, 1 F). m/z (APCI+) para C₉H₁₅F₂NO₃ 124,3 (M+H)⁺.

Etapa 5: Preparación de 3,3-difluoro-4-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



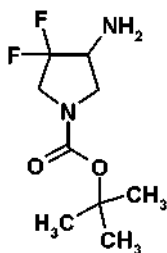
Una solución de 3,3-difluoro-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,4 g, 15,2 mmol) en DCM (152 ml) se enfrió a -10 °C (temperatura del baño, metanol/hielo) en una atmósfera de nitrógeno y se añadió piridina (6,2 ml, 76 mmol, 5 mol equiv.). Se añadió anhídrido triflico (1 M en DCM, 38 ml, 38 mmol, 2,5 mol equiv.) con un embudo de adición durante 30 min. La solución cambió de incolora a levemente pardoamarilla, y se agitó en el baño de refrigeración durante 30 min más. La reacción se interrumpió con solución acuosa de tampón de ácido cítrico (0,5 M, se usaron aproximadamente 30 ml) para dar pH 4.5. La capa orgánica se separó, se extrajo con más DCM (50 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron para dar el producto del título en forma de un aceite de color rojo (5,56 g, 96% de rendimiento, ~95% de pureza). La RMN ¹H indicó presencia de piridina (0,3 mol equiv.). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 5,18 (d, J = 1,96 Hz, 1 H) 3,65 - 4,01 (m, 4 H) 1,49 (s, 9 H). RMN ¹⁹F (376 MHz, cloroformo-d) δ ppm -75,59 - -72,94 (m, 2 F) -78,39 (s, 1 F) -109,56 - -105,09 (m, 1 F) -122,17 - -117,49 (m, 1 F). El producto del título no fue lo suficientemente estable en condiciones de CLEM.

Etapa 6: Preparación de 4-azido-3,3-difluoropirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



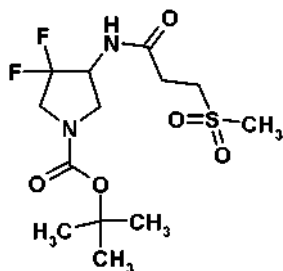
5 3,3-Difluoro-4-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,56 g, 15,2 mmol) se disolvió en DMF (20 ml) y se enfrió en un baño de hielo en una atmósfera de nitrógeno. e añadió lentamente tetrabutilamonio azida (TBA-N₃, 4,8 g, 17 mmol, 1,1 mol equiv.) en DMF (15 ml) durante 15 min con un embudo de adición. La mezcla de reacción se agitó en el baño de refrigeración y se dejó calentar a temperatura ambiente gradualmente. Después de 16 h, la reacción se diluyó con MTBE (300 ml), se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 30 ml), y salmuera (2 x 30 ml), se secó con Na₂SO₄ y se evaporó para dar un residuo. Este material en bruto se purificó sobre gel de sílice (40 g) con gradientes desde 100% de heptano hasta 20% de acetato de etilo-80 % heptano para dar el producto del título en forma de un aceite incoloro (3,02 g, 80 % de rendimiento, >95 % de pureza). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 4,06 (dtd, J = 8,86, 5,41, 5,41, 3,91 Hz, 1 H) 3,65 - 3,83 (m, 3 H) 3,36 - 3,57 (m, 1 H) 1,47 (s, 9 H). RMN ¹⁹F (376 MHz, cloroformo-d) δ ppm -106,10 - -102,44 (m, 1 F) -120,14 - -116,68 (m, 1 F). m/z (ESI+) para C₉H₁₄F₂N₄O₂ 149(pequeño)/123 (M+H)⁺.

Etapa 7: Preparación de 4-amino-3,3-difluoropirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

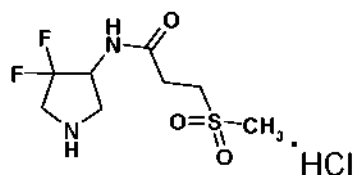


15 Una solución de 4-azido-3,3-difluoropirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,01 g, 12,1 mmol) en etanol (300 ml) se desgasificó con nitrógeno y se añadió Pd al 20%/C (300 mg). La mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (globo) durante 16 h. El catalizador se retiró por filtración. El filtrado se evaporó para dar el producto del título en forma de un aceite (2,63 g, 98% de rendimiento, >85% de pureza). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 3,73 - 3,87 (m, 2 H) 3,69 (d, J = 10,64 Hz, 1 H) 3,50 - 3,62 (m, 1 H) 3,13 (d, J = 6,85 Hz, 1 H) 1,45 - 1,48 (m, 9 H).
 20 RMN ¹⁹F (376 MHz, cloroformo-d) δ ppm -115,05 - -110,78 (m, 1 F) -120,95 - -117,90 (m, 1 F). m/z (APCI+) para C₉H₁₆F₂N₂O₂ 123 (M+H)⁺.

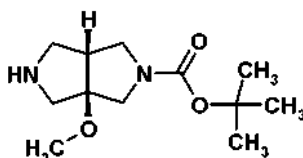
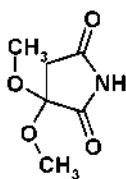
Etapa 8: Preparación de 3,3-difluoro-4-[[3-(metilsulfonil)propanoil] amino]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



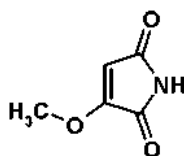
25 A un matraz de reacción se añadió 4-amino-3,3-difluoropirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,36 g, 6,12 mmol), ácido 3-(metilsulfonil)propanoico (1,02 g, 6,73 mmol, 1,1 mol equiv.), DCM (31 ml, 0,4 M), NMM (1,35 ml, 12,2 mmol, 2 mol equiv.), HOBt (1,31 g, 9,2 mmol, 1,5 mol equiv.) y EDC-HCl (1,85 g, 9,2 mmol, 1,5 mol equiv.). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La reacción se diluyó con DCM (80 ml), se lavó con una solución acuosa de NaHCO₃ (2 x 30 ml) y la capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó para dar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con gradientes desde 100% de heptano hasta 100% de acetato de etilo para dar el producto del título en forma de un sólido espumoso de color blanco (1,65 g, 76% de rendimiento, >95% de pureza). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 6,45 (s a, 1 H) 4,68 - 4,89 (m, 1 H) 3,94 (dd, J = 10,70, 8,62 Hz, 1 H) 3,62 - 3,86 (m, 2 H) 3,43 (t, J = 7,15 Hz, 2 H) 3,18 (s a, 1 H) 2,97 (s, 3 H) 2,84 (td, J = 7,15, 1,96 Hz, 2 H) 1,47 (s, 9 H). RMN ¹⁹F (376 MHz, cloroformo-d) δ ppm -112,79 - -110,52 (m, 1 F) -114,51 - -113,30 (m, 1 F). m/z (APCI+) para C₁₃H₂₂F₂N₂O₅S 257,1 (M+H)⁺.

Etapa 9: Preparación de clorhidrato de N-(4,4-difluoropirrolidin-3-il)-3-(metilsulfonyl)propanamida

5 A una solución de 3,3-difluoro-4-[[3-(metilsulfonyl)propanoil]amino]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,60 g, 4,5 mmol) en acetonitrilo (45 ml) se añadió HCl (4 M en dioxano, 4,5 ml, 18 mmol, 4 mol equiv.). La solución resultante se convirtió en una suspensión de color blanco después de 1 h, y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Los volátiles se retiraron a sequedad para dar un sólido de color blanco, que se suspendió en etil éter (100 ml). El sólido de color blanco se recogió por filtración, se lavó con éter (20 ml) y se secó para dar el producto del título en forma de un sólido de color blanco (1,26 g, 96% de rendimiento, >95% de pureza, supuestamente sal de 1-HCl). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,99 (s, 2 H) 8,75 (s, 1 H) 4,71 - 4,95 (m, 1 H) 3,58 - 3,89 (m, 3 H) 3,28 - 3,43 (m, 2 H) 3,16 (t, J = 10,88 Hz, 2 H) 2,99 (s, 3 H) 2,67 (t, J = 7,58 Hz, 2 H). RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -108,27 - -107,26 (m, 1 F) -109,70 - -108,82 (m, 1 F). m/z (APCI+) para C₈H₁₄F₂N₂O₃S 257,2 (M+H)⁺.

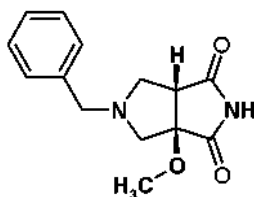
Preparación 9: Preparación de (+/-)-*cis*-3a-metoxihexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *tert*-butiloEtapa 1: Preparación de 3,3-dimetoxipirrolidina-2,5-diona

15 Se añadió bromo (24,8 g, 154 mmol) gota a gota a una solución de maleimida (10 g, 103 mmol) en MeOH (400 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h, y después se concentró al vacío. Se añadió sodio (9,6 g, 412 mmol) a MeOH (400 ml) a 0 °C. Tras disolverse el sodio, el material en bruto en MeOH (200 ml) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. La mezcla se neutralizó mediante la adición lenta de HCl 6 M, y después se separó entre agua y EtOAc (100 ml). La capa acuosa se lavó con EtOAc (2 x 100 ml), y después los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron con MgSO₄ y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (12,3 g, 75% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 2: Preparación de 3-metoxi-1H-pirrol-2,5-diona

25 A una solución de 3,3-dimetoxipirrolidina-2,5-diona (12,3 g, 77 mmol) en tolueno (500 ml) se añadió TsOH-agua (1,46 g, 7,7 mmol). Se añadió una trampa Dean Stark y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1/1) mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna (desde éter de petróleo/ EtOAc = 2/1 hasta éter de petróleo/ EtOAc = 1/1) para proporcionar 3-metoxi-1H-pirrol-2,5-diona (6,9 g, 70% de rendimiento) en forma de un sólido de color naranja.

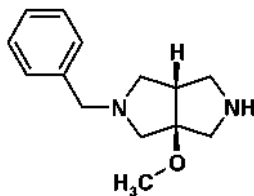
Etapa 3: Preparación de (+/-)-*cis*-5-bencil-3a-metoxitetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-1,3(2H,3aH)-diona



Nota: la preparación se llevó a cabo en 5 lotes en paralelo.

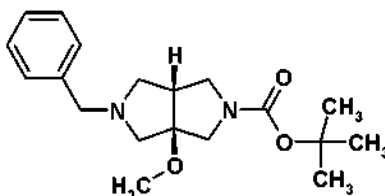
5 A una solución de 3-metoxi-1*H*-pirrol-2,5-diona (3 g, 24 mmol) y TFA (0,34 g, 3 mmol) en CH₂Cl₂ (300 ml) se añadió lentamente una solución de *N*-(metoximetil)-*N*-(trimetilsililmetil)bencilamina (14,2 g, 48 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) a una velocidad tal que se mantuviera la temperatura interna de la reacción < 2 °C. La solución resultante se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1/1) mostró que la reacción había finalizado. Los cinco lotes combinados de la mezcla se diluyeron con una solución saturada de bicarbonato sódico (100 ml), y la capa orgánica se secó con MgSO₄, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (desde éter de petróleo/EtOAc = 10/1 hasta éter de petróleo/EtOAc = 1/1) para proporcionar el producto del título (18 g, en 5 lotes, 58% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro, que se purificó adicionalmente por HPLC preparativa para proporcionar el producto del título puro (4,5 g, 14,6% de rendimiento) en forma de un aceite.

Etapa 4: Preparación de (+/-)-*cis*-2-bencil-3a-metoxioctahidropirrol[3,4-c]pirrol



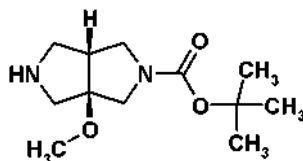
15 A una solución de (+/-)-*cis*-5-bencil-3a-metoxitetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-1,3(2*H*,3a*H*)-diona (4,5 g, 17 mmol) en THF (200 ml) se añadió solución de LAH (35 ml, 35 mmol, 1 M en THF) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 45 °C durante una noche. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1/1) mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se inactivó con agua (3 ml) y se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título en bruto (3,7 g, en bruto), que se usó directamente en la siguiente etapa.

20 Etapa 5: Preparación de (+/-)-*cis*-5-bencil-3a-metoxihexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo



25 A una solución de (+/-)-*cis*-2-bencil-3a-metoxioctahidropirrol[3,4-c]pirrol (3,7 g, en bruto) en CH₃CN (150 ml) se añadió Boc₂O (7,63 g, 35 mmol), Et₃N (7,07 g, 70 mmol) y DMAP (0,43 g, 3,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a 45 °C durante tres días. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna (en éter de petróleo/ EtOAc = 20/1 to éter de petróleo/ EtOAc = 2/1) para proporcionar el compuesto del título (1,5 g, 26% de rendimiento v/a dos etapas) en forma de un aceite de color rojo.

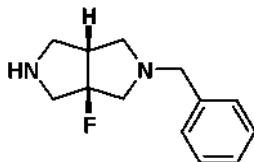
Etapa 6: Preparación de (+/-)-*cis*-3a-metoxihexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo



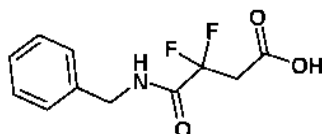
30 A una solución de (+/-)-*cis*-5-bencil-3a-metoxihexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (1,5 g, 4,5 mmol) en MeOH (100 ml) se añadió Pd(OH)₂/C (300 mg) en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con hidrógeno tres veces. La mezcla se agitó a 40-50 °C bajo atmósfera de hidrógeno (45 psi) durante una noche. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 2/1) mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (CH₂Cl₂/MeOH = 15/1) para proporcionar el compuesto del título (454 mg, 41% de rendimiento) en forma de una goma amarilla. RMN ¹H (400

MHz, CDCl₃) δ 3,95 (s.a., 2 H), 3,51-3,78 (m, 3 H), 3,36-3,50 (m, 2 H), 3,14 -3,35 (m, 4 H), 2,83-3,08 (m, 2 H), 2,75 (s.a., 1 H), 1,45 (s, 9 H). *m/z* (APCI+) para C₁₂H₂₂N₂O₃ [M-56+H]⁺.

Preparación 10: Preparación de (+/-)-*cis*-2-bencil-3a-fluorooctahidropirrol[3,4-c]pirrol

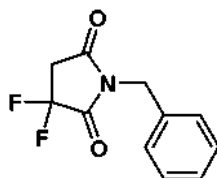


5 Etapa 1: Preparación de ácido 4-(bencilamino)-3,3-difluoro-4-oxobutanoico



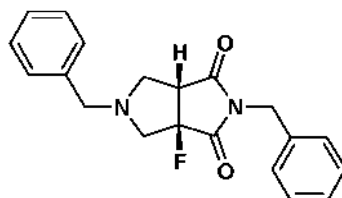
A una solución de ácido 2,2-difluorosuccínico (2,15 g, 14,0 mmol) en *i*PrOAc (23 ml) se añadió anhídrido trifluoroacético (2,34 ml, 16,7 mmol) en una porción a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó a 50 °C durante 2 h. La solución de reacción se dejó enfriar a 5 °C en un baño de hielo. Se añadió bencilamina (2,29 ml, 20,9 mmol) gota a gota mientras que la temperatura de reacción se mantenía por debajo de 20 °C. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se interrumpió con agua (10 ml) seguido de solución saturada de Na₂CO₃ a pH 8-9. La fase orgánica separada se descartó. La fase acuosa se acidificó con HCl 6 N a pH 1 y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con HCl 2 N, salmuera (100 ml), se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El intermedio se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional (2,89 g, 56.8% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,28 - 7,42 (m, 5 H) 7,14 - 7,21 (m, 1 H) 6,77 (s a, 1 H) 4,54 (d, J = 5,87 Hz, 2 H) 3,39 (t, J = 14,18 Hz, 2 H).

15 Etapa 2: Preparación de 1-bencil-3,3-difluoropirrolidina-2,5-diona



A una solución del ácido 4-(bencilamino)-3,3-difluoro-4-oxobutanoico bruto en *i*PrOAc (40 ml), se añadió SOCl₂ (2,04 ml, 27,9 mmol, 2 equiv.) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó a 55 °C durante 4 h. La reacción se enfrió a 0-5 °C. Se añadió lentamente salmuera semisaturada (50 ml) para inactivar el exceso de SOCl₂. La fase orgánica se lavó con salmuera (70 ml) y Na₂CO₃ 2 M (aproximadamente 50 ml) a pH=8-9, se extrajo dos veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), la fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo en bruto se diluyó con CH₂Cl₂ y se filtró para retirar precipitado. El filtrado concentrado se purificó por cromatografía en columna y se eluyó con 2-20% EtOAc/Heptano para obtener el compuesto del título en forma de un aceite transparente (1,74 g, 65%) ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,30 - 7,43 (m, 5 H) 4,76 (s, 2 H) 3,18 (t, J = 12,53 Hz, 2 H).

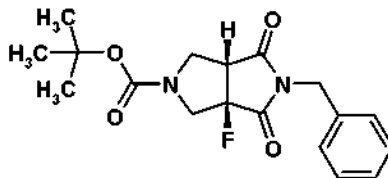
25 Etapa 3: Preparación de (+/-)-*cis*-2,5-dibencil-3a-fluorotetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-1,3(2*H*,3*aH*)-diona



30 A una solución de 1-bencil-3,3-difluoropirrolidina-2,5-diona (325 mg, 1,44 mmol) en acetonitrilo (3,6 ml), se añadieron LiF (56 mg, 1,50 equiv.) y una barrita agitadora. La mezcla de reacción se sonicó durante 2.5 h a ta. Se añadieron *N*-(Metoximetil)-*N*-(trimetilsililmetil) bencilamina (0,4 ml, 1,59 mmol, 1,10 equiv.) y LiF (37 mg, 1,44 mmol, 1 equiv.) y se continuó la sonicación durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró y la sal se retiró por filtración. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna y se eluyó con de 2 a 20% EtOAc/heptano y se purificó adicionalmente con de 2 a 10% de EtOAc/heptano. Las fracciones deseadas eran poco activas al ultravioleta, pero se visualizaron con tinción de KMNO₄. El compuesto del título se aisló en forma de un aceite de color amarillo (196 mg, 40% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,10 - 7,43 (m, 10 H) 4,57 - 4,75 (m, 2 H) 3,63 (s, 2

H) 3,56 - 3,65 (m, 1 H) 3,33 - 3,41 (m, 1 H) 3,13 (d, J = 9,29 Hz, 1 H) 2,74 (dd, J = 9,35, 7,03 Hz, 1 H) 2,57 - 2,70 (m, 1 H). m/z (APCI+) para $C_{20}H_{20}FN_2O_2$ 339,20 (M+H)⁺.

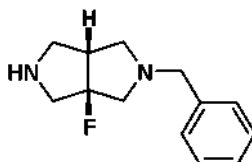
Etapa 4: Preparación de (+/-)-cis-5-bencil-3a-fluoro-4,6-dioxohexahidropirrololo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo



5

A una solución purgada con nitrógeno de (+/-)-cis-2,5-dibencil-3a-fluorotetrahidropirrololo[3,4-c]pirrol-1,3(2H,3aH)-diona (195 mg, 0.576 mmol) en EtOH (3 ml) se añadió Pd al 20%(OH)₂/C (60 mg). La reacción se evacuó se rellenó con hidrógeno tres veces, a continuación se añadió Boc₂O (151 mg, 0.691 mmol, 1.2 equiv.). La reacción se evacuó y se rellenó con hidrógeno de nuevo y se dejó proceder en una atmósfera de hidrógeno (globo). Después de 1,5 h, se añadió más cantidad de Pd al 20%(OH)₂/C (40 mg) y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró y se introdujo en la columna eluyendo con de 2 a 25% EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título (160 mg, 80% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,25 - 7,39 (m, 3 H) 7,21 (d, J = 7,34 Hz, 2 H) 4,62 (s, 2 H) 3,89 - 4,08 (m, 2 H) 3,60 - 3,83 (m, 3 H) 1,37 (s, 9 H). m/z (APCI+) para $C_{18}H_{21}FN_2O_4 \cdot C_2H_5O_5$ 249,20 (M+H-Boc)⁺.

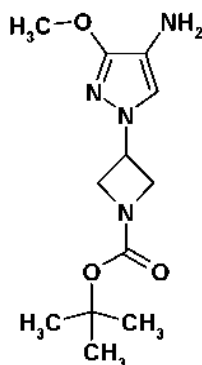
Etapa 5: Preparación de (+/-)-cis-2-bencil-3a-fluorooctahidropirrololo[3,4-c]pirrol



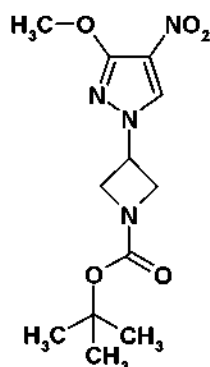
(+/-)-cis-5-bencil-3a-fluoro-4,6-dioxohexahidropirrololo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (160 mg, 0.459 mmol) se disolvió en THF (4,5 ml), y BH₃-Me₂S (0,174 ml, 1,84 mmol, 4,00 equiv.) se añadió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 1,5 h. Se formó una suspensión ligera durante la reacción. Después, la reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con MeOH seco (2 ml) gota a gota seguido de HCl concentrado hasta pH=4. La solución de reacción se agitó a 0-10 °C durante 1 h. La temperatura aumentó hasta 55 °C durante 1,5 h y después se enfrió a ta y se agitó durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con MeOH, se neutralizó haciéndola pasar por una columna SCX con MeOH y después NH₃ 7 N/MeOH y se obtuvo la amina libre. El producto del título se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional (100 mg, en bruto) m/z (APCI+) para $C_{13}H_{17}FN_2$ 221,25 (M+H)⁺.

25

Preparación de 3-(4-amino-3-metoxi-1H-pirazol-1-il)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

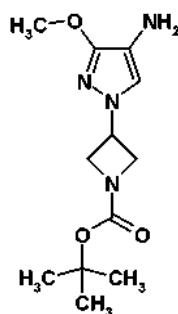


Etapa 1: Preparación de 3-(3-metoxi-4-nitro-1H-pirazol-1-il)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



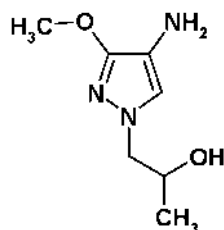
5 A una suspensión enfriada (0 °C) de 3-metoxi-4-nitro-1H-pirazol (1,00 g, 6,99 mmol, 1,00 equiv.), 3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,12 g, 12,2 mmol, 1,75 equiv.), y trifetilfosfina unida a poliestireno (4,06 g, 12,2 mmol, 1,75 equiv., 3 mmol/gramo) en THF (45 ml) se añadió azodicarboxilato de dietilo (2,42 ml, 13,0 mmol, 1,90 equiv.) gota a gota durante 3 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 15 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (60 ml), se filtró y el filtrado se concentró. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 - 60% EtOAc en heptano para dar el compuesto del título (1,52 g, 72.9% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,12 (s, 1H) 4,87 (tt, J = 5,6, 7,5 Hz, 1H) 4,40 - 4,28 (m, 4H) 4,09 (s, 3H) 1,48 (s, 9H). *m/z* (APCI+) para C₇H₁₁N₄O₃ 198,9 (M-Boc+H)⁺.

10 Etapa 2: Preparación de 3-(4-amino-3-metoxi-1H-pirazol-1-il)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

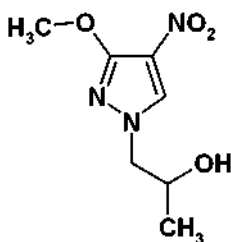


15 Un matraz de fondo redondo purgado con nitrógeno se cargó con 3-(3-metoxi-4-nitro-1H-pirazol-1-il)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (188 mg, 0,63 mmol, 1,00 equiv.), Pd al 10%/C (100 mg) y metanol (10 ml). La mezcla de reacción se purgó con hidrógeno durante 5 min, después se agitó vigorosamente en una atmósfera de hidrógeno durante 18 h. La mezcla de reacción se purgó después con nitrógeno, se filtró a través de Celite®, se concentró, y se destiló azeotrópicamente con tolueno (2 x 20 ml) para dar un aceite que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,04 (s, 1H), 4,82 (tt, J = 5,4, 7,9 Hz, 1H), 4,15 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 4,04 - 3,95 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,44 (s a, 2H), 1,40 (s, 9H). *m/z* (APCI+) para C₇H₁₃N₄O 169,2 (M-Boc+H)⁺.

20 Preparación 11: Preparación de 1-(3-metoxi-4-amino-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol

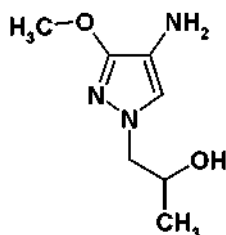


Etapa 1: Preparación de 1-(3-metoxi-4-nitro-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol



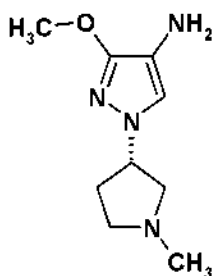
5 A una suspensión de 3-metoxi-4-nitro-1*H*-pirazol (2,00 g, 14,0 mmol, 1,00 equiv.) y carbonato de cesio (13,7 g, 41,9 mmol, 3,0 equiv.) se añadió 1-bromo-2-propanol (2,70 ml, 22,4 mmol, 1,60 equiv., 70% de pureza) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C. Después de 3,5 h, se añadió una porción adicional de 1-bromo-2-propanol (2,70 ml, 22,4 mmol, 1,60 equiv., 70% de pureza). Después de 12 h más, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (100 ml) y EtOAc (50 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 - 50% EtOAc en heptano para dar el compuesto del título (945 mg, 34% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,09 (s, 1H), 4,32 - 4,22 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 4,05 (dd, J = 5,0, 13,0 Hz, 1H), 3,87 (dd, J = 8,0, 13,0 Hz, 1H), 2,60 (s a, 1H), 1,29 (d, J = 6,4 Hz, 3H). *m/z* (APCI+) para C₇H₁₂N₃O₄ 201,9 (M+H)⁺.

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

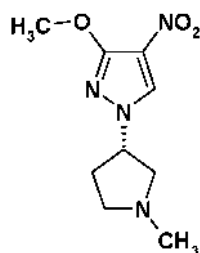


15 Un matraz de fondo redondo purgado con nitrógeno se cargó con 1-(3-metoxi-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)propan-2-ol (345 mg, 1,72 mmol, 1,00 equiv.), Pd al 10%/C (200 mg) y metanol (20 ml). La mezcla de reacción se purgó con hidrógeno durante 10 min, después se agitó vigorosamente en una atmósfera de hidrógeno durante 14 h. La mezcla de reacción se purgó después con nitrógeno, se filtró a través de Celite® y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un aceite que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6,92 (s, 1H) 4,70 (d, J = 4,9 Hz, 1H) 3,89 - 3,77 (m, 1H) 3,74 (s, 3H) 3,73 - 3,55 (m, 2H) 0,97 (d, J = 6,2 Hz, 3H). *m/z* (APCI+) para C₇H₁₄N₃O₂ 172,3 (M +H)⁺.

Preparación 12: Preparación de (S)-3-metoxi-1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-amina



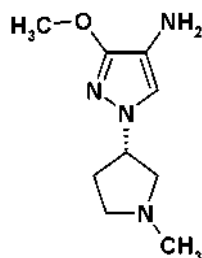
Etapa 1: Preparación de (S)-3-metoxi-1-(1-metilpirrolidin-3-il)-4-nitro-1*H*-pirazol



25 A una suspensión de 3-metoxi-4-nitro-1*H*-pirazol (2,00 g, 14,0 mmol, 1,00 equiv.), (*R*)-1-metil-pirrolidin-3-ol (1,56 g, 15,4 mmol, 1,10 equiv.), y trifetilfosfina unida a poliestireno (6,53 g, 19,6 mmol, 1,40 equiv., 3 mmol/gram) en THF

(140 ml) se añadió una solución de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (4,51 g, 19,6 mmol, 1,40 equiv.) en THF (25 ml) gota a gota durante 5 min. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 18 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se filtró y el filtrado se concentró. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 50 - 100% EtOAc en heptano después hasta el 10% de amoniaco metanólico 7 N / EtOAc para dar el compuesto del título (2,39 g, 80 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,69 (s, 1H), 4,84 - 4,72 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,86 - 2,75 (m, 2H), 2,72 (dd, J = 7,0, 10,0 Hz, 1H), 2,40 (dt, J = 6,2, 8,4 Hz, 1H), 2,36 - 2,29 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,16 - 2,06 (m, 1H). *m/z* (APCI+) para C₉H₁₅N₄O₃ 227,2 (M+H)⁺.

Etapas 2: Preparación de (S)-3-metoxi-1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-amina



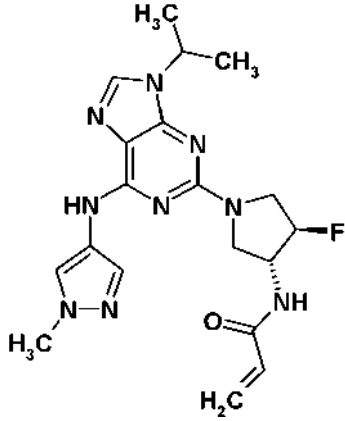
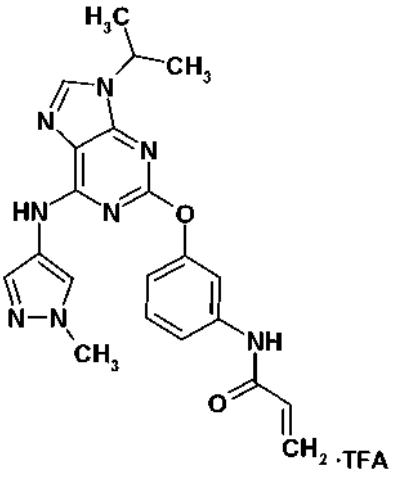
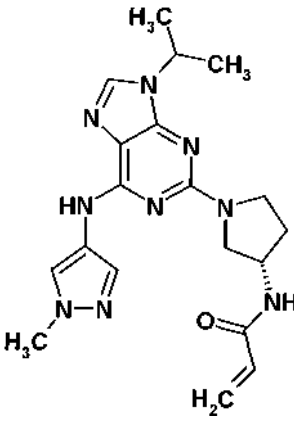
Un matraz de fondo redondo purgado con nitrógeno se cargó con (S)-3-metoxi-1-(1-metilpirrolidin-3-il)-4-nitro-1H-pirazol (300 mg, 1,33 mmol, 1,00 equiv.), Pd al 10 %/C (200 mg) y metanol (20 ml). La mezcla de reacción se purgó con hidrógeno durante 10 min, después se agitó vigorosamente en una atmósfera de hidrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se purgó después con nitrógeno, se filtró a través de Celite® y se concentró para dar un aceite que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6,99 (s, 1H), 4,51 (tdd, J = 4,8, 7,3, 9,3 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,36 (s a, 2H), 2,71 - 2,61 (m, 2H), 2,57 (dd, J = 4,8, 9,5 Hz, 1H), 2,40 (dt, J = 6,5, 8,3 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,23 - 2,14 (m, 1H), 1,94 - 1,84 (m, 1H). *m/z* (APCI+) para C₉H₁₇N₄O 197,3 (M+H)⁺.

Los siguientes ejemplos se fabricaron con cambios no críticos o sustituciones en los procedimientos ilustrativos, que podrá entender el experto en la técnica.

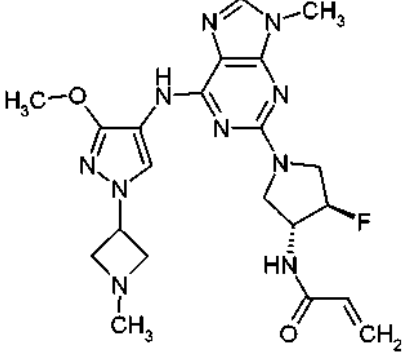
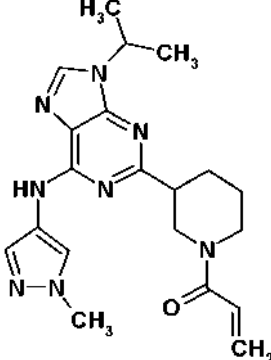
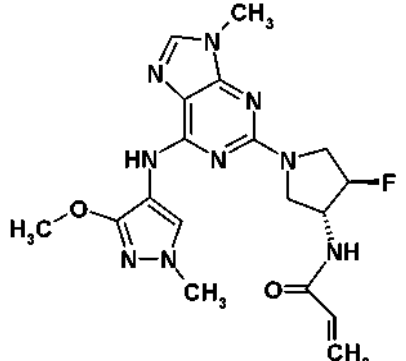
Tabla 1

Ejemplo N.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	LRMS <i>m/z</i>	RMN ¹ H
1 (Esquema A)	<p>(S)-N-(1-(9-isopropil-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-9H-purin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida</p>	490,2 [M+H] ⁺ 2,22	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,16 (s, 1 H) 8,36 (d, J = 6,72 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 7,85 (d, J = 8,80 Hz, 2 H) 6,87 (d, J = 8,93 Hz, 2 H) 3,18 - 6,34 (m, 1 H) 6,03 - 3,15 (m, 1 H) 5,59 (dd, J = 9,96, 2,02 Hz, 1 H) 4,62 (dt, J = 13,33, 6,54 Hz, 1 H) 4,43 (d, J = 5,14 Hz, 1 H) 3,71 - 3,87 (m, 1 H) 3,63 (dt, J = 12,62, 6,46 Hz, 2 H) 3,43 (dd, J = 11,25, 3,30 Hz, 1 H) 3,07 (m, J = 4,65 Hz, 4 H) 2,45 (m, J = 4,40 Hz, 4 H) 2,22 (s, 4 H) 1,89 (dd, J = 11,37, 5,87 Hz, 1 H) 1,51 (d, J = 6,72 Hz, 6 H)

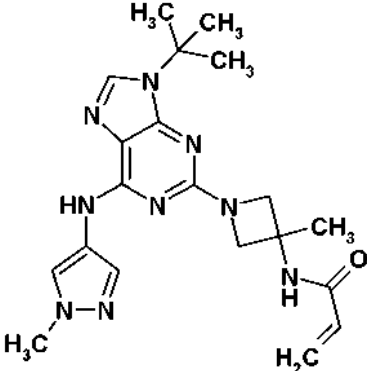
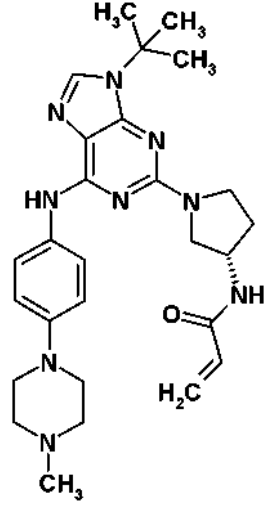
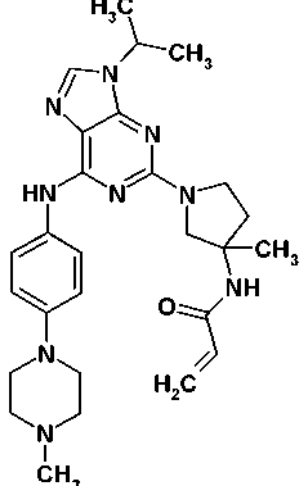
(continuación)

Ejemplo N.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	LRMS m/z	RMN ¹ H
2 (Esquemas A y C)	 <p data-bbox="352 862 890 969"><i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-fluoro-1-(9-isopropil-6-((1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino)-9<i>H</i>-purin-2-il) pirrolidin-3-il)acrilamida</p>	414,1 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO-17mm) δ ppm 9,65 (s a, 1 H) 8,50 (d, J = 6,97 Hz, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 7,69 (s, 1 H) 6,20 - 6,29 (m, 1 H) 6,08 - 6,18 (m, 1 H) 5,63 (d, J = 10,82 Hz, 1 H) 5,03 - 5,25 (m, 1 H) 4,43 - 4,70 (m, 2 H) 3,88 (s a, 2 H) 3,82 (s, 3 H) 3,70 (d, J = 10,45 Hz, 2 H) 1,50 (d, J = 6,42 Hz, 6 H)
3 (Esquema B)	 <p data-bbox="352 1467 890 1570">trifluoroacetato de <i>N</i>-(3-((9-isopropil-6-((1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino)-9<i>H</i>-purin-2-il)oxi)fenil)acrilamida</p>	419,0 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,38 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,62-7,63 (d, 2H), 7,44-7,49 (t, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,94-6,96 (d, 1H), 6,41-3,45 (c, 1H), 6,23-6,27 (d, 1H), 5,75-5,78 (d, 1H), 4,67-4,70 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 1,53-1,54 (d, 6H)
4 (Esquema D)	 <p data-bbox="352 2011 890 2038"><i>(S)</i>-<i>N</i>-(1-(9-isopropil-6-((1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino)-9<i>H</i>-purin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida</p>	396,3 [M+H] ⁺ 2,28 6	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,56 (s, 1 H) 8,38 (d, J = 6,72 Hz, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 7,89 (s, 1 H) 7,75 (s, 1 H) 6,20 - 6,34 (m, 1 H) 6,05 - 6,18 (m, 1 H) 5,60 (dd, J = 10,03, 2,32 Hz, 1 H) 4,56 - 4,73 (m, 1 H) 4,43 (s a, 1 H) 3,76 - 3,92 (m, 4 H) 3,68 (d, J = 5,14 Hz, 2 H) 3,43 - 3,51 (m, 1 H) 2,15 - 2,28 (m, 1 H) 1,87 - 1,99 (m, 1 H) 1,51 (d, J = 6,85 Hz, 6 H)

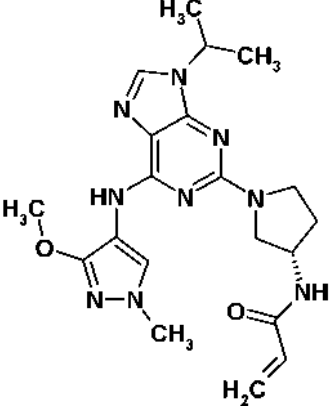
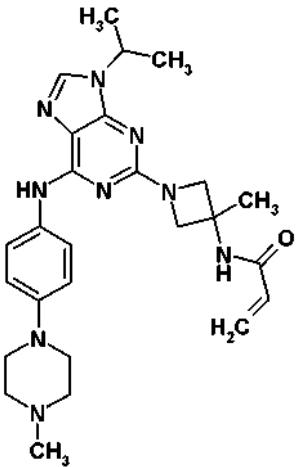
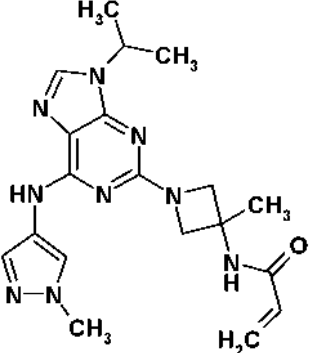
(continuación)

Ejemplo N.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	LRMS m/z	RMN ¹ H
5 (Esquema D)	 <p data-bbox="347 828 890 936"><i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-fluoro-1-(6-((3-metoxi-1-(1-metilazetidín-3-il)-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino)-9-metil-9<i>H</i>-purín-2-il)pirrolidín-3-il)acrilamida</p>	471,2 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,20 (s a, 1H), 8,14 (s a, 1H), 7,71 (s a, 1H), 6,24 (dd, J = 10,0, 16,0 Hz, 1H), 6,14 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 5,60 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 51,0 Hz, 1H), 4,80 (s a, 1H), 4,58 - 4,41 (m, 1H), 3,99 - 3,77 (m, 7H), 3,72 - 3,55 (m, 6H)
6 (Esquema E) il) piperidín-1-il)prop-2-en-1-ona	 <p data-bbox="347 1344 890 1482">1-(3-(9-isopropil-6-((1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino)-9<i>H</i>-purín-2-il)piperidín-1-il)prop-2-en-1-ona (<i>enantiómero único con estereoquímica absoluta desconocida</i>)</p>	395,1 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (700 MHz, DMSO-17mm) δ ppm 9,87 (s a, 1 H) 8,28 (s a, 1 H) 7,96 - 8,13 (m, 1 H) 7,74 (d, J = 7,26 Hz, 1 H) 6,76 - 6,91 (m, 1 H) 5,99 - 6,17 (m, 1 H) 5,53 - 5,75 (m, 1 H) 4,69 - 4,84 (m, 2 H) 4,03 - 4,30 (m, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 2,74 - 3,02 (m, 2 H) 2,11 - 2,28 (m, 1 H) 1,75 - 2,01 (m, 2 H) 1,54 (d, J = 2,64 Hz, 7 H)
7 (Esquema F) il) acrilam	 <p data-bbox="347 1881 890 1984"><i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-fluoro-1-(6-((3-metoxi-1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino)-9-metil-9<i>H</i>-purín-2-il)pirrolidín-3-il)acrilamida</p>	416,1 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,44 (d, J = 6,5 Hz, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 7,78 (s, 1 H) 6,23 (dd, J = 10,0, 17,0 Hz, 1 H) 6,14 (dd, J = 2,8, 17,0 Hz, 1 H) 5,62 (dd, J = 2,8, 10,0 Hz, 1 H) 5,12 (d, J = 51,0 Hz, 1 H) 4,46 (td, J = 6,0, 11,9 Hz, 1 H) 3,88-3,6 (m, 4 H) 3,82 (s, 3 H) 3,71 (s, 3 H) 3,62 (s, 3 H)

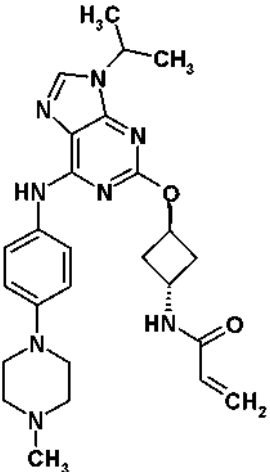
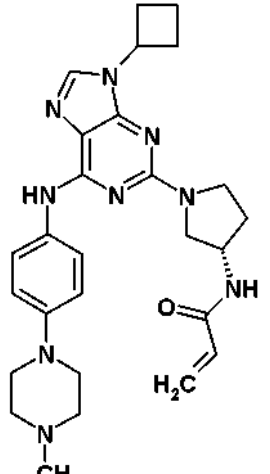
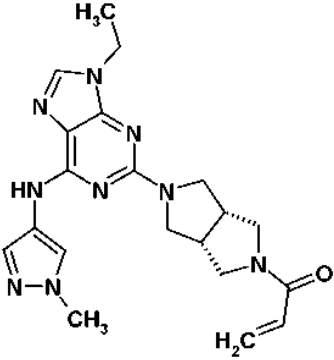
(continuación)

Ejemplo N.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	LRMS m/z	RMN ¹ H
8 (Esquema A)	 <p data-bbox="352 795 890 884">N-(1-(9-(<i>tert</i>-butil)-6-((1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino)-9<i>H</i>-purin-2-il)-3-metilazetidín-3-il)acrilamida</p>	410,2 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO-17mm) δ ppm 9,66 (s, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 3,15 - 6,25 (m, 1 H) 6,04 - 6,13 (m, 1 H) 5,54 - 5,64 (m, 1 H) 4,12 (d, J = 8,44 Hz, 2 H) 3,94 (d, J = 7,52 Hz, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 1,68 (s, 9 H) 1,60 (s, 3 H)
9 (Esquema A)	 <p data-bbox="352 1444 890 1500"><i>(S)</i>-N-(1-(9-(<i>tert</i>-butil)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-9<i>H</i>-purin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida</p>	504,2 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO-17mm) δ ppm 9,17 (s, 1 H) 8,40 (d, J = 6,60 Hz, 1 H) 7,85 (d, J = 8,25 Hz, 2 H) 7,83 (s, 1 H) 6,88 (d, J = 8,99 Hz, 2 H) 6,19 - 6,29 (m, 1 H) 3,06 - 6,15 (m, 1 H) 5,53 - 5,64 (m, 1 H) 4,44 (d, J = 4,77 Hz, 1 H) 3,76 (dd, J = 11,28, 6,51 Hz, 1 H) 3,57 - 3,68 (m, 2 H) 3,07 (s a, 4 H) 2,45 (s a, 4 H) 2,22 (s, 4 H) 1,85 - 1,95 (m, 1 H) 1,70 (s, 9 H)
10 (Esquema A)	 <p data-bbox="352 2038 890 2063">N-(1-(9-isopropil-6-((4-(4-metilpiperazin-1-</p>	504,2 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO-17mm) δ ppm 9,19 (s, 1 H) 8,05 - 8,21 (m, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 7,87 (d, J = 8,62 Hz, 2 H) 6,89 (d, J = 8,99 Hz, 2 H) 3,21 - 6,36 (m, 1 H) 6,09 (d, J = 1,83 Hz, 1 H) 5,47 - 5,62 (m, 1 H) 4,55 - 4,70 (m, 1 H) 3,84 - 4,00 (m, 1 H) 3,54 - 3,69 (m, 2 H) 3,47 - 3,52 (m, 1 H) 3,08 (s a, 4 H) 2,46 (t, J = 4,58 Hz, 4 H) 2,38 - 2,43 (m, 1 H) 2,23 (s, 3 H) 1,92 - 2,00 (m, 1 H) 1,51 (d, J = 6,79 Hz, 6 H) 1,49 (s, 3 H)

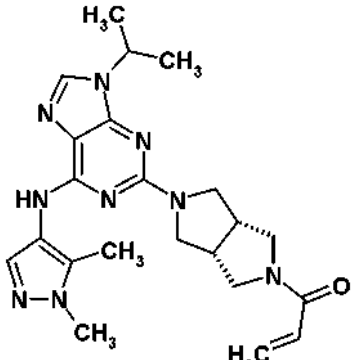
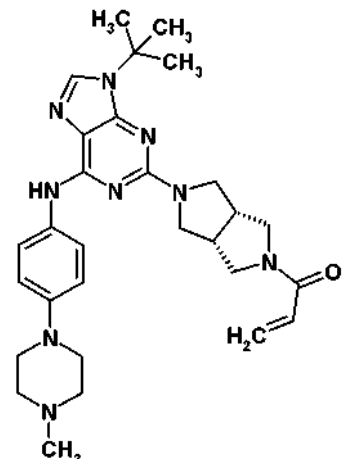
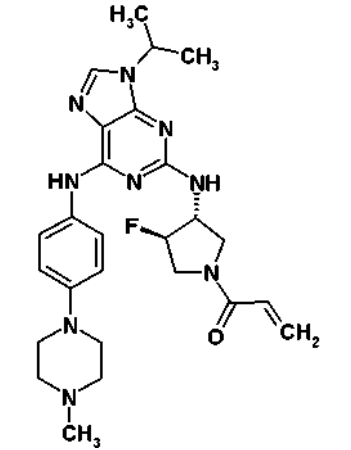
(continuación)

Ejemplo N.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	LRMS m/z	RMN ¹ H
	il)fenil)amino)-9H-purin-2-il)-3-metilpirrolidin-3-il)acrilamida (* <i>enantiómero único con estereoquímica absoluta desconocida</i>)		
11 (Esquema A)	 <p data-bbox="347 936 890 1025"><i>(S)-N-(1-(9-isopropil-6-((3-metoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-9H-purin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida</i></p>	426,1 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO-17mm) δ ppm 8,35 - 8,43 (m, 1 H) 7,87 - 7,94 (m, 2 H) 7,75 - 7,84 (m, 1 H) 6,21 - 3,31 (m, 1 H) 6,06 - 6,16 (m, 1H) 5,55 - 5,63 (m, 1 H) 4,55 - 4,67 (m, 1 H) 4,32 - 4,46 (m, 1 H) 3,83 (s, 3 H) 3,71 - 3,76 (m, 1 H) 3,70 (s, 3 H) 3,56 - 3,64 (m, 2 H) 3,44 - 3,48(m, 1H) 2,13 - 2,22 (m, 1 H) 1,83 - 1,93 (m, 1H) 1,50 (d, J = 6,79 Hz, 6 H)
12 (Esquema A)	 <p data-bbox="347 1534 890 1624"><i>N-(1-(9-isopropil-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-9H-purin-2-il)-3-metilazetidín-3-il)acrilamida</i></p>	490,2 [M+H] ⁺ 2,22	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO-17mm) δ ppm 9,31 (s, 1 H) 8,57 (s, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 7,82 (d, J = 8,99 Hz, 2 H) 3,88 (d, J = 8,99 Hz, 2 H) 6,18 - 6,26 (m, 1 H) 6,03 - 6,13 (m, 1 H) 5,55 - 5,63 (m, 1 H) 4,57 - 4,66 (m, 1 H) 4,11 (d, J = 8,44 Hz, 2 H) 3,91 (s, 2 H) 3,05 - 3,11 (m, 4 H) 2,42 - 2,48 (m, 4 H) 2,22 (s, 3 H) 1,58 (s, 3 H) 1,50 (d, J = 6,79 Hz, 6 H)
13 (Esquema A)	 <p data-bbox="347 2027 890 2054"><i>N-(1-(9-isopropil-6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-9H-purin-2-il)-3-metilazetidín-3-il)acrilamida</i></p>	396,1 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO-17mm) δ ppm 9,61 - 9,78 (m, 1 H) 8,21 - 8,38 (m, 1 H) 7,97 (d, J = 4,95 Hz, 2 H) 7,71 (s, 1 H) 6,17 - 6,30 (m, 1 H) 6,11 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 5,55 - 5,66 (m, 1 H) 4,50 - 4,68 (m, 1 H) 4,15 (d, J = 8,07 Hz, 2 H) 3,91 - 4,02 (m, 2 H) 3,82 (s, 3 H) 1,60 (s, 3 H) 1,43 - 1,52 (m, 6 H)

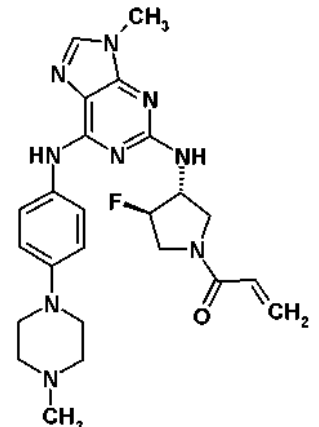
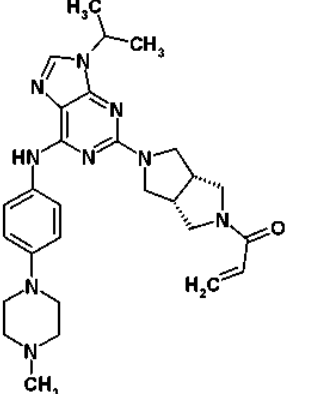
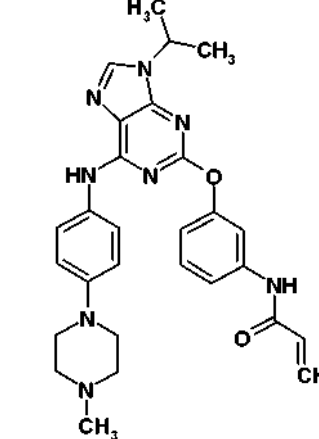
(continuación)

Ejemplo N.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	LRMS m/z	RMN ¹ H
14 (Esquema A)	 <p data-bbox="347 943 890 999">N-((<i>trans</i>)-3-((9-isopropil-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-9H-purin-2-il)oxi)ciclobutil)acrilamida</p>	491,6 [M+H] ⁺	<p data-bbox="1018 584 1439 864">RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,61 (s, 1 H) 8,51 (d, J = 6,60 Hz, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 7,70 (d, J = 8,80 Hz, 2 H) 6,88 (d, J = 8,93 Hz, 2 H) 6,18 - 6,32 (m, 1 H) 6,05 - 3,14 (m, 1 H) 5,61 (dd, J = 10,03, 1,83 Hz, 1 H) 5,17 - 5,31 (m, 1 H) 4,57 - 4,71 (m, 1 H) 4,27 - 4,40 (m, 1 H) 3,02 - 3,12 (m, 4 H) 2,37-2,48 (m, 8 H) 2,22 (s, 3 H) 1,52 (d, J = 6,72 Hz, 6 H)</p>
15 (Esquema A)	 <p data-bbox="347 1536 890 1592">(S)-N-(1-(9-ciclobutil-6-((4-(4-(metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-9H-purin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida</p>	502,2 [M+H] ⁺ 2,56 2,47	<p data-bbox="1018 1133 1439 1491">RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,28 (1 H, s) 8,40 (1 H, d, J=6,97 Hz) 8,03 (1 H, s) 7,90 (2 H, d, J=8,93 Hz) 6,93 (2 H, d, J=9,05 Hz) 3,19 - 6,34 (1 H, m) 6,05 - 3,17 (1 H, m) 5,60 (1 H, dd, J=9,90, 2,32 Hz) 4,88 (1 H, t, J=8,44 Hz) 4,44 (1 H, d, J=5,01 Hz) 3,77 (1 H, dd, J=11,25, 6,24 Hz) 3,54 - 3,71 (2 H, m) 3,45 (1 H, dd, J=11,00, 3,30 Hz) 3,27 - 3,38 (7 H, m) 3,22 (2 H, br. s.) 2,67 (2 H, t, J=10,33 Hz) 2,56 - 2,63 (2 H, m) 2,36 - 2,47 (2 H, m) 2,11 - 2,27 (1 H, m) 1,67 - 1,99 (3 H, m)</p>
16 (Esquema A)	 <p data-bbox="347 1995 890 2051">1-((<i>cis</i>)-5-(9-etil-6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-9H-purin-2-il)hexahidropirrololo[3,4-c]pirrol-2(1 H)-acrilamida</p>	408,2 [M+H] ⁺	<p data-bbox="1018 1715 1439 1939">RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,62 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,56-6,63 (p, 1H), 6,11- 6,16 (dd, 1H), 5,65-5,68 (dd, 1H), 4,02- 4,08 (m, 2H), 3,82-3,86 (m, 6H), 3,69- 3,75 (m, 1H), 3,55-3,59 (m, 1H), 3,33- 3,47 (m, 3H), 2,99-3,08 (m, 2H), 1,37- 1,41 (t, 3H)</p>

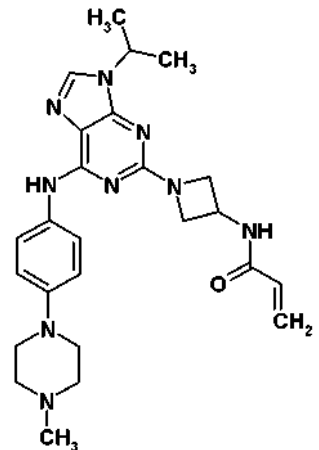
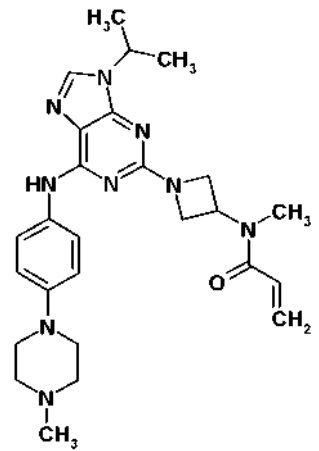
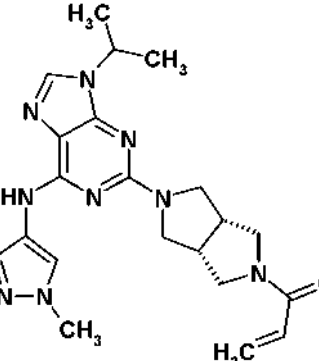
(continuación)

Ejemplo N.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	LRMS m/z	RMN ¹ H
	il)prop-2-en-1-ona		
17 (Esquema A)	 <p>1-((<i>cis</i>)-5-(6-((1,5-dimetil-1<i>H</i>-pirazol-4-il) amino)-9-isopropil-9<i>H</i>-purin-2-il) hexahidropirrol[3,4-<i>c</i>]pirrol-2(1<i>H</i>)-il)prop2-en-1-ona</p>	436,3 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,96 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,44-6,40 (m, 2H), 5,71-5,68 (m, 1 H), 4,70 (m, 1H), 3,95-3,85 (m, 7H), 3,67-6,54 (m, 4H), 3,11-3,04 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,59-1,55 (m, 6H)
18 (Esquema A)	 <p>1-((<i>cis</i>)-5-(9-(terc-butil)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-9<i>H</i>-purin-2-il)hexahidropirrol[3,4-<i>c</i>]pirrol-2(1 H)-il) prop-2-en-1-ona</p>	530,4 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,15 (s, 1H) 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,83 (s, 1H) 6,89 (d, J = 8,7 Hz, 2H) 3,58 (dd, J = 10,4, 16.8 Hz, 1H) 6,12 (d, J = 16,8 Hz, 1H) 5,65 (d, J = 10,3 Hz, 1H) 3,74 - 3,91 (m, 3H) 3,68 (dd, J = 7.6, 12.5 Hz, 1H) 3,55 (dd, J = 4.6, 10.4 Hz, 1H) 3,33 - 3,49 (m, 4H) 3,09 (s a, 5H) 2,91 - 3,02 (m, 1H) 2,27 (s a, 3H) 1,70 (s, 9H). (nota: algunos picos están ocultos por el disolvente)
19 (Esquema A)	 <p>1-((<i>trans</i>)-3-fluoro-4-((9-isopropil-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-9<i>H</i>-purin-2-il)hexahidropirrol[3,4-<i>c</i>]pirrol-2(1<i>H</i>)-il)prop-2-en-1-ona</p>	509,2 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,27 (s a, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 7,79 (t, J = 8,99 Hz, 2 H) 6,93 - 7,06 (m, 1 H) 6,85 (d, J = 8,80 Hz, 2 H) 6,58 (dt, J = 16,78, 10.68 Hz, 1 H) 6,16 (ddd, J = 16,74, 4,81, 2,48 Hz, 1 H) 5,64 - 5,74 (m, 1 H) 5,16 - 5,37 (m, 1 H) 4,55 - 4,66 (m, 1 H) 4,37 - 4,52 (m, 1 H) 3,88 - 4,00 (m, 1 H) 3,79 - 3,87 (m, 1 H) 3,61 - 3,76 (m, 2 H) 3,01 - 3,08 (m, 4 H) 2,39 - 2,47 (m, 4 H) 2,21 (s, 3 H) 1,51 (d, J = 6,42 Hz, 6 H)

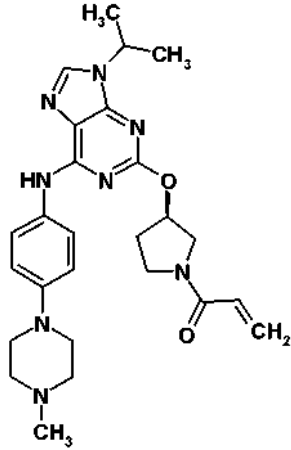
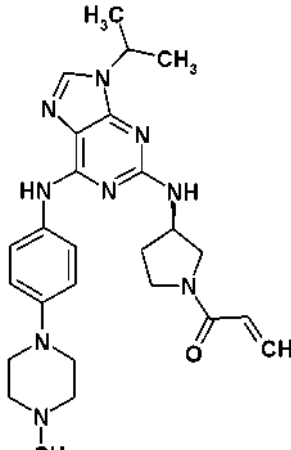
(continuación)

Ejemplo N.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	LRMS m/z	RMN ¹ H
20 (Esquema A)	 <p>1-((<i>trans</i>)-3-fluoro-4-((9-metil-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-9H-purin-2-il)amino)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona</p>	480,1 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO-17mm) δ ppm 9,29 (s, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 7,81 (dd, J = 8,99, 7,34 Hz, 2 H) 6,95 - 7,20 (m, 1 H) 6,86 (d, J = 8,99 Hz, 2 H) 6,59 (dt, J = 16,69, 10,18 Hz, 1 H) 3,18 (ddd, J = 16,78, 4,86, 2,38 Hz, 1 H) 5,71 (ddd, J = 10,22, 5,27, 2,48 Hz, 1 H) 5,20 - 5,36 (m, 1 H) 4,41 - 4,59 (m, 1 H) 3,80 - 4,01 (m, 2 H) 3,66 - 3,76 (m, 2 H) 3,62 (s, 3 H) 3,02 - 3,11 (m, 4 H) 2,42 - 2,48 (m, 4 H) 2,22 (s, 3 H)
21 (Esquema A)	 <p>1-((<i>cis</i>)-5-(9-isopropil-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-9H-purin-2-il)hexahidropirrol-3,4-c]pirrol-2(1H)-il) prop-2-en-1-ona</p>	516,4 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,16 (s, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 7,85 (d, J = 9,05 Hz, 2 H) 6,88 (d, J = 9,17 Hz, 2 H) 6,58 (dd, J = 16,87, 10,39 Hz, 1 H) 6,12 (dd, J = 16,75, 2,45 Hz, 1 H) 5,65 (dd, J = 10,27, 2,32 Hz, 1 H) 4,61 (dt, J = 13,48, 6,77 Hz, 1 H) 3,74 - 3,89 (m, 4 H) 3,68 (dd, J = 12,72, 7,70 Hz, 1 H) 3,54 (dd, J = 10,33, 5,44 Hz, 1 H) 3,34 - 3,46 (m, 4 H) 3,03 - 3,14 (m, 4 H) 2,40 - 2,47 (m, 4 H) 2,23 (s, 3 H) 1,50 (d, J = 6,72 Hz, 6 H)
22 (Esquema B)	 <p>N-(3-((9-isopropil-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-9H-purin-2-il)oxi)fenil)acrilamida</p>	513,3 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10,33 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,21-8,24 (d, 2H), 7,58-7,62 (t, 2H), 7,44-7,47 (d, 2H), 7,39-7,41 (t, 1H), 6,89-6,91 (m, 1H), 6,63-6,65 (d, 2H), 6,41-6,43 (m, 1H), 6,27-6,28 (d, 1H), 5,75-5,77 (d, 1H), 4,65-4,70 (m, 1H), 3,00 (s, 4H), 2,45 (s, 4H), 2,23 (s, 3H), 1,51-1,53 (d, 6H). (asilado en forma de sal de ácido)

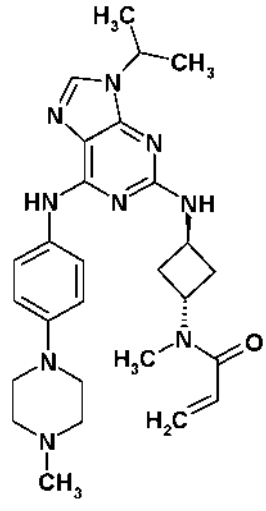
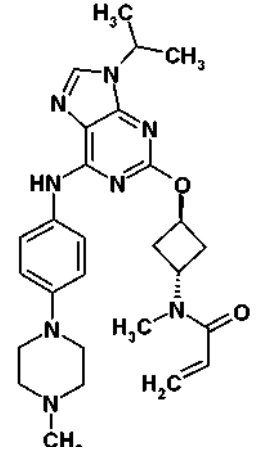
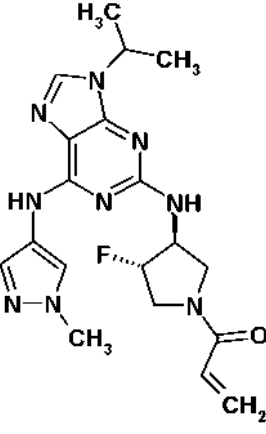
(continuación)

Ejemplo N.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	LRMS m/z	RMN ¹ H
	(aislada en forma de sal de ácido fórmico)		fórmico)
23 (Esquema A)	 <p data-bbox="347 918 890 1025"><i>N</i>-(1-(9-isopropil-6-((4-(4-metilpiperazin-1il)fenil)amino)-9<i>H</i>-purin-2-il)azetidín-3-il)acrilamida</p>	476,3 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) δ ppm 8,41 (ácido fórmico, resto), 7,87 (s, 1H), 7,84-7,82 (d, 2H), 7,04-7,02 (d, 2H), 6,30-6,28 (m, 2H), 5,70-5,67 (m, 1H), 4,76-4,71 (m, 1H), 4,55-4,54 (m, 1H), 3,93-3,92 (m, 1H), 3,77-3,72 (m, 2H), 3,59-3,55 (m, 1H), 3,37-3,34 (m, 8H), 2,90 (s, 3H), 2,33-2,28 (m, 1H), 2,06-2,01 (m, 1H), 1,59-1,58 (d, 6H)
24 (Esquema A)	 <p data-bbox="347 1500 890 1608"><i>N</i>-(1-(9-isopropil-6-((4-(4-metilpiperazin-1il)fenil)amino)-9<i>H</i>-purin-2-il)azetidín-3-il)-<i>N</i>-metilacrilamida</p>	490,3 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) δ ppm 7,94 (s, 1H), 7,77-7,75 (d, 2H), 7,00-3,97 (d 2H), 6,80-6,73 (m, 1H), 6,29-6,18 (m, 1H), 5,80-5,75 (m, 1H), 5,28-5,13 (m, 1H), 4,77-4,71 (m, 1H), 4,42-4,34 (m, 2H), 4,24-4,16 (m, 2H), 3,24-3,17 (m, 7H), 2,63-2,61 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 1,59-1,57 (m, 6H)
25 (Esquema A)	 <p data-bbox="347 1993 890 2051">1-((<i>cis</i>)-5-(9-isopropil-6-((1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino)-9<i>H</i>-purin-2-il) hexahidropirrolol[3,4-</p>	422,2 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,43 (s, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 7,65 (s, 1 H) 6,48 - 6,59 (m, 1 H) 3,07 - 6,15 (m, 1 H) 5,63 - 5,70 (m, 1 H) 4,52 - 4,62 (m, 1 H) 3,83 (dd, J = 10,82, 7,70 Hz, 2 H) 3,78 (s, 3 H) 3,62 - 3,70 (m, 1 H) 3,47 - 3,54 (m, 1 H) 3,42 (s a, 1 H) 3,29 - 3,36 (m, 1 H) 3,03 - 3,10 (m, 2 H) 2,93 - 3,02 (m, 2 H) 1,44 (d, J = 6,79 Hz, 3 H)

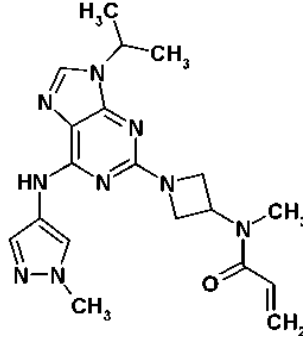
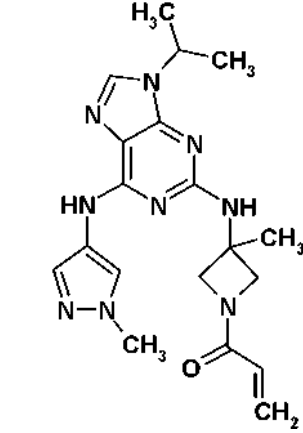
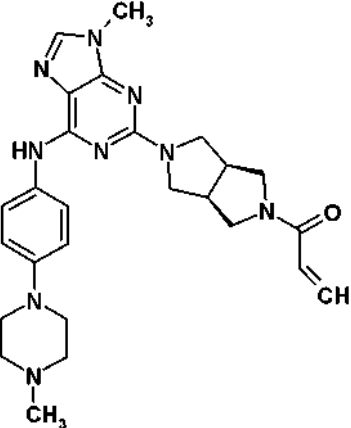
(continuación)

Ejemplo N.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	LRMS m/z	RMN ¹ H
26 (Esquema A)	 <p data-bbox="347 920 890 1003"><i>(R)</i>-1-(3-((9-isopropil-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-9<i>H</i>-purin-2-il)oxi)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona</p>	491,0 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,69 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,70-7,66 (m, 2H), 3,94-6,92 (d, 2H), 6,66-6,51 (m, 1H), 6,16-6,12 (m, 1H), 5,70-5,64 (m, 1H), 5,48-5,42 (d, 1H), 4,67-6,63 (m, 1H), 3,92-3,47 (m, 4H), 3,14 (s, 4H), 2,63 (s, 4H), 2,34-2,16 (m, 5H), 1,53-1,51 (d, 6H)
27 (Esquema A)	 <p data-bbox="347 1525 890 1630"><i>(R)</i>-1-(3-((9-isopropil-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-9<i>H</i>-purin-2-il)amino)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (aislada en forma de sal de bis-formiato)</p>	490,3 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,24 (s a, 1H), 8,17 (s, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,78-7,82 (m, 2H), 6,83-3,89 (m, 3H), 6,49-6,60 (m, 1H), 6,10-6,16 (m, 1H), 5,62-5,67 (m, 1H), 4,57-4,60 (m, 1H), 4,34-4,42 (m, 1H), 3,90-3,91 (m, 0,5H), 3,42-3,74 (m, 3,5H), 3,12 (s a, 4H), 2,66 (s a, 4H), 2,36 (s, 3H), 1,97-2,23 (m, 2H), 1,49-1,51 (m, 6H). (aislado en forma de sal de bis-formiato)

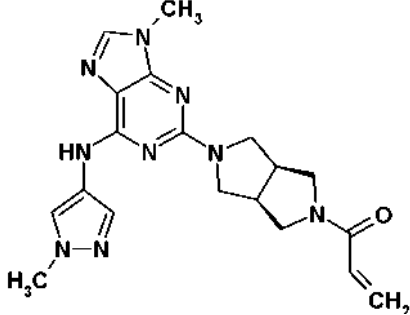
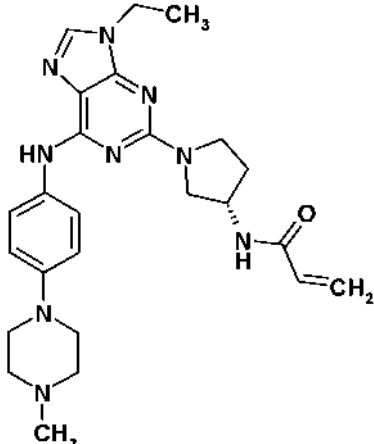
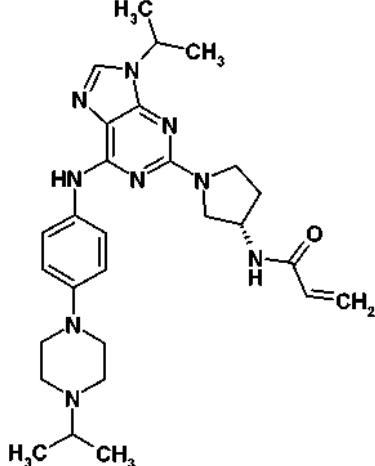
(continuación)

Ejemplo N.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	LRMS m/z	RMN ¹ H
28 (Esquema A)	 <p data-bbox="347 918 890 1025"><i>N</i>-((<i>trans</i>)-3-((9-isopropil-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-9<i>H</i>-purin-2-il)amino)ciclobutil)-<i>N</i>-metilacrilamida</p>	504,3 [M+H] ⁺	<p data-bbox="1018 533 1439 757">RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,15 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,81-7,83 (d, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,88-6,90 (d, 2H), 6,71-6,78 (m, 1H), 6,05-6,09 (m, 1H), 5,65-5,67 (s, 1H), 5,20 (s, 0.5H), 4,85 (s, 0.5H), 4,55-4,61 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 2,95-3,10 (m, 7H), 2,74-2,65 (m, 6H), 2,28 (s, 5H), 1,49-1,51 (d, 6H).</p> <p data-bbox="1018 936 1439 992">(algunos picos están ocultos por el disolvente)</p>
29 (Esquema A)	 <p data-bbox="347 1500 890 1608"><i>N</i>-((<i>trans</i>)-3-((9-isopropil-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-9<i>H</i>-purin-2-il)oxi)ciclobutil)-<i>N</i>-metilacrilamida</p>	505,2 [M+H] ⁺	<p data-bbox="1018 1191 1439 1415">RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,65 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,68-7,70 (d, 2H), 6,90-6,93 (d, 2H), 6,70-6,76 (m, 1H), 6,05 (m, 1H), 5,65 (m, 1H), 5,15 (m, 1.5H), 4,83 (m, 0.5H), 4,62-4,67 (m, 1H), 2,95-3,09 (m, 7H), 2,67 (m, 2H), 2,47 (m, 4H), 2,25-2,42 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,50-1,52 (d, 6H)</p>
30 (Esquema A)	 <p data-bbox="347 1617 890 2060"><i>N</i>-((<i>trans</i>)-3-((9-isopropil-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-9<i>H</i>-purin-2-il)amino)-5-metilimidazol-2-il)amino)ciclobutil)-<i>N</i>-metilacrilamida</p>	414,1 [M+H] ⁺	<p data-bbox="1018 1697 1439 1955">RMN ¹H (600 MHz, DMSO-17mm) δ ppm 9,65 (s, 1H) 8,05 - 8,17 (m, 1H) 7,93 (s, 1H) 7,72 (s, 1H) 6,95 - 7,12 (m, 1H) 6,53 - 6,65 (m, 1H) 6,18 (dt, J = 16,69, 2,93 Hz, 1H) 5,71 (dd, J = 10,27, 2,20 Hz, 1H) 5,16 - 5,41 (m, 1H) 4,41 - 4,65 (m, 2H) 3,82 - 4,04 (m, 2H) 3,79 (s, 3H) 3,64 - 3,76 (m, 2H) 1,51 (d, J = 6,60 Hz, 6H)</p>

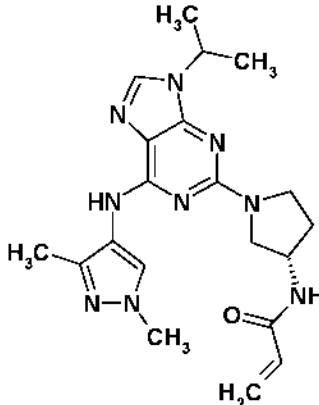
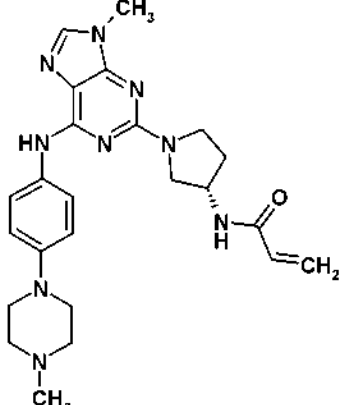
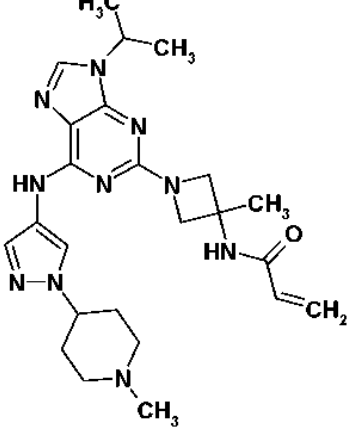
(continuación)

Ejemplo N.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	LRMS m/z	RMN ¹ H
	1-((<i>trans</i> [*])-3-fluoro-4-((9-isopropil-6-((1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)amino)-9 <i>H</i> -purin-2-il) amino)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (<i>*enantiómero único con estereoquímica absoluta desconocida</i>)		
31 (Esquema A)	 <p data-bbox="347 884 890 972"><i>N</i>-(1-(9-isopropil-6-((1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino)-9<i>H</i>-purin-2-il)azetidín-3-il)-<i>N</i>-metilacrilamida</p>	396,1 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO-17mm) δ ppm 9,65 (s a, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 7,60 (s, 1 H) 6,62 - 6,82 (m, 1 H) 5,97 - 6,16 (m, 1 H) 5,57 - 5,75 (m, 1 H) 4,93 - 5,29 (m, 1 H) 4,47 - 4,64 (m, 1 H) 4,17 - 4,35 (m, 2 H) 3,92 - 4,12 (m, 2 H) 3,74 (s, 3 H) 3,10 (s a, 3 H) 1,42 (d, J = 6,73 Hz, 6 H)
32 (Esquema A)	 <p data-bbox="347 1422 890 1536">1-(3-((9-isopropil-6-((1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino)-9<i>H</i>-purin-2-il)amino)-3-metilazetidín-1-il)prop-2-en-1-ona</p>	396,2 [M+H] ⁺	N/A
33 (Esquema A)	 <p data-bbox="347 1982 890 2051">1-((<i>cis</i>)-5-(9-metil-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-9<i>H</i>-purin-2-il) hexahidropirrolol[3,4-</p>	488,0 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,26 (s, 1H), 7,87 -7,89 (d, 2H), 7,81 (s, 1H), 6,90-6,92 (d, 2H), 6,55-3,62 (c, 1H), 6,10-6,15 (dd, 1H), 5,64-5,67 (dd, 1H), 3,78-3,84 (m, 3H), 3,76-3,77 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,45-3,50 (m, 1H), 3,41-3,44 (m, 3H), 3,08-3,14 (m, 4H), 2,98-3,08 (m, 2H), 2,68 (m, 4H), 2,38 (m, 3H)

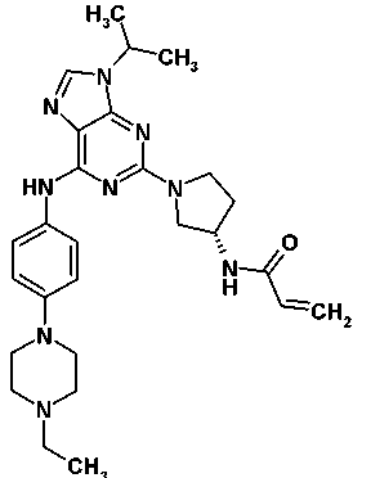
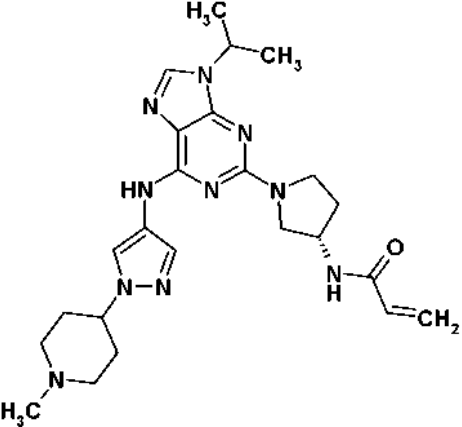
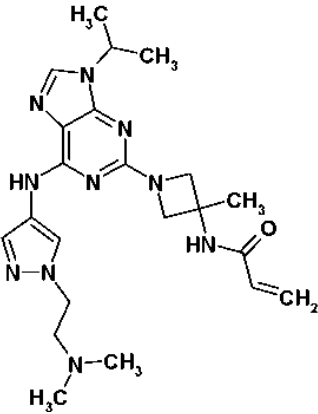
(continuación)

Ejemplo N.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	LRMS m/z	RMN ¹ H
	c]pirrol-2(1H-il)prop2-en-1-ona		
34 (Esquema A)	 <p>1-((<i>cis</i>)-5-(9-metil-6-((1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino)-9<i>H</i>-purin-2-il)hexahidropirrol-3-il)pirrol-2(1<i>H</i>-il)prop-2-en-1-ona</p>	394,0 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,61 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,55-6,62 (c, 1H), 3,10-6,15 (dd, 1H), 5,65-5,68 (dd, 1H), 3,82-3,85 (m, 3H), 3,67-3,69 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,53-3,56 (m, 1H), 3,48-3,53 (m, 3H), 3,00-3,10 (m, 2H)
35 (Esquema A)	 <p>(<i>S</i>)-<i>N</i>-(1-(9-etil-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-9<i>H</i>-purin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida</p>	476,0 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,24 (s, 1H), 8,40-8,42 (d, 1H), 7,85-7,87 (m, 3H), 6,87-6,90 (m, 2H), 3,09-6,28 (m, 2H), 5,58-5,61 (m, 1H), 4,42-4,43 (m, 1H), 4,05-4,09 (m, 2H), 3,62-3,75 (m, 1H), 3,40-3,43 (m, 1H), 3,06-3,09 (m, 4H), 2,47-2,50 (m, 4H), 2,20-2,23 (m, 4H), 1,89-1,90 (m, 1H), 1,37-1,41 (m, 3H)
36 (Esquema A)	 <p>(<i>S</i>)-<i>N</i>-(1-(9-isopropil-6-((4-(4-isopropilpiperazin-1-il)fenil)amino)-9<i>H</i>-purin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida</p>	518,1 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,23 (s, 1H), 8,44-8,42 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,87-7,85 (d, 2H), 6,89-6,86 (m, 2H), 6,29-6,22 (m, 1H), 6,14-6,09 (m, 1H), 5,61-5,58 (m, 1H), 4,65-4,60 (m, 1H), 4,43-4,42 (m, 1H), 3,78-3,74 (m, 1H), 3,67-3,60 (m, 2H), 3,51 (m, 1H), 3,06-3,05 (s a, 4H), 2,70-2,68 (m, 1H), 2,58 (s a, 4H), 2,20-2,17 (m, 1H), 1,92-1,89 (m, 1H), 1,51-1,50 (d, 6H), 1,02-1,00 (d, 6H)

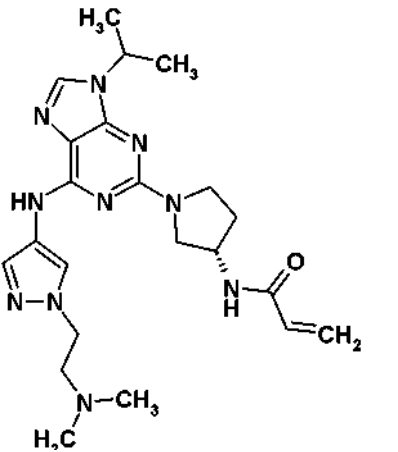
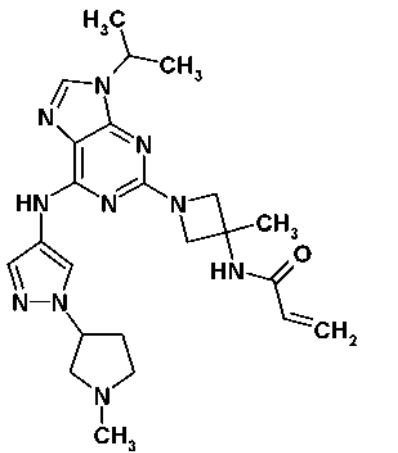
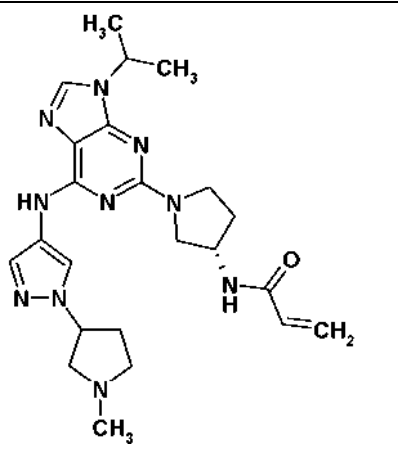
(continuación)

Ejemplo N.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	LRMS m/z	RMN ¹ H
37 (Esquema A)	 <p>(S)-N-(1-(6-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il) amino)-9-isopropil-9H-purin-2-il)pirrolidin-3il)acrilamida</p>	410,2 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO-17mm) δ ppm 8,59 - 8,74 (m, 1 H) 8,37 (d, J = 6,73 Hz, 1 H) 7,90 (s, 2 H) 6,20 - 3,31 (m, 1 H) 6,12 (dd, J = 17,12, 2,19 Hz, 1 H) 5,55 - 5,65 (m, 1 H) 4,61 (s, 1 H) 3,3 - 4,46 (m, 1 H) 3,75 (s, 4 H) 3,52 - 3,66 (m, 2 H) 3,42 - 3,47 (m, 1 H) 2,16 (s, 4 H) 1,83 - 1,96 (m, 1H) 1,50 (d, J = 6,73 Hz, 6 H)
38 (Esquema A)	 <p>(S)-N-(1-(9-metil-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-9H-purin-2-il)pirrolidin-3il)acrilamida</p>	462,1 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,24 (s, 1H), 8,39-8,41 (d, 1H), 7,81-7,88 (m, 3H), 6,87-6,89 (m, 2H), 3,09-6,28 (m, 2H), 5,58-5,61 (m, 1H), 4,42-4,43 (m, 1H), 3,74-3,78 (m, 1H), 3,62-3,66 (m, 5H), 3,40-3,50 (m, 1H), 3,06-3,08 (m, 4H), 2,44-2,46 (m, 4H), 2,17-2,43 (m, 4H), 1,89-1,90 (m, 1H)
39 (Esquema A)	 <p>N-(1-(9-isopropil-6-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)-9H-purin-2-il)-3-metilazetidín-3-il)acrilamida</p>	479,2 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,72 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 6,22-6,12 (m, 2 H), 5,63-5,59 (m, 1 H), 4,61 (m, 1 H), 4,17-3,94 (m, 5 H), 2,88-2,84 (m, 2 H), 2,22 (s, 3 H), 2,10-1,98 (m, 6 H), 1,61 (s, 3 H), 1,51-1,49 (d, 6 H)

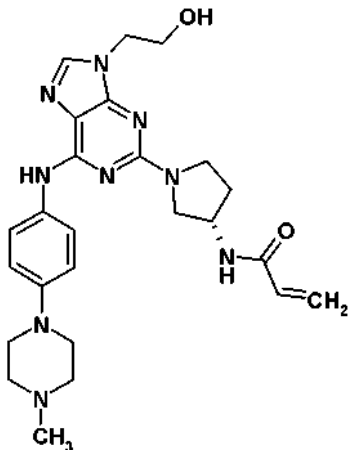
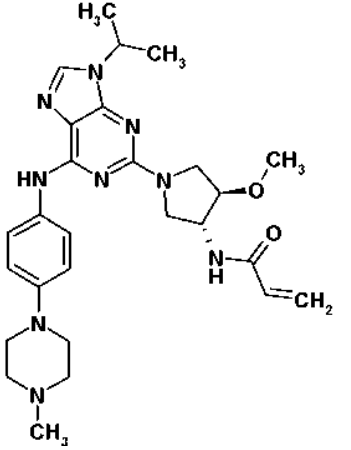
(continuación)

Ejemplo N.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	LRMS m/z	RMN ¹ H
40 (Esquema A)	 <p>(S)-N-(1-(6-((4-(4-ethylpiperazin-1-yl)fenil) amino)-9-isopropil-9H-purin-2-yl)pirrolidin-3-yl)acrilamida</p>	504,3 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,21 (s, 1H), 8,41-8,40 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,86-7,84 (d, 2H), 6,88-3,86 (d, 2H), 6,27-6,20 (m, 1H), 6,11-6,08 (m, 1H), 5,59-5,56 (m, 1H), 4,62-4,58 (m, 1H), 4,42-4,41 (m, 1H), 3,77-3,72 (m, 1H), 3,63-3,60 (m, 2H), 3,43-3,41 (m, 1H), 3,10 (s, 4H), 2,57 (m, 4H), 2,44-2,43 (m, 2H), 1,89-1,87 (m, 1H), 1,49-1,48 (m, 6H), 1,05-1,02 (m, 3H)
41 (Esquema A)	 <p>(S)-N-(1-(9-isopropil-6-((1-(1-metilpiperidin-4-yl)-1H-pirazol-4-yl)amino)-9H-purin-2-yl)pirrolidin-3-yl)acrilamida</p>	479,2 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,63 (s, 1 H), 8,44 (d, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 3,26-6,11 (m, 2 H), 5,64-5,60 (m, 1 H), 4,62-4,44 (m, 2 H), 4,07 (m, 2 H), 3,83-3,69 (m, 3 H), 2,88-2,84 (m, 2 H), 2,22 (s, 4 H), 2,08-1,92 (m, 7 H), 1,52-1,5 (m, 3H)
42 (Esquema A)	 <p>N-(1-(6-((1-(2-(dimetilamino)etil)1H-pirazol-4-yl)amino)-9-isopropil-9H-purin-2-yl)-3-metilazetidina-3-yl)acrilamida</p>	453,1	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ ppm 9,71 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,28-6,07 (m, 2H), 5,63-5,58 (m, 1H), 4,66-4,57 (m, 1H), 4,18-4,15 (m, 4H), 3,97-3,95 (m, 2H), 2,65-2,61 (t, 2H), 2,19 (s, 6H), 1,61 (s, 3H), 1,51-1,49 (d, 6H)

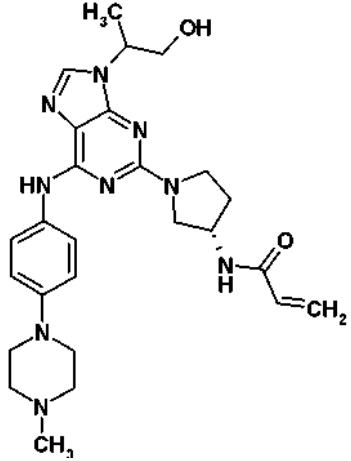
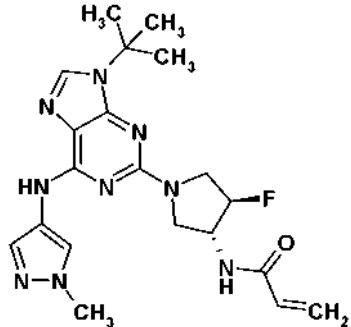
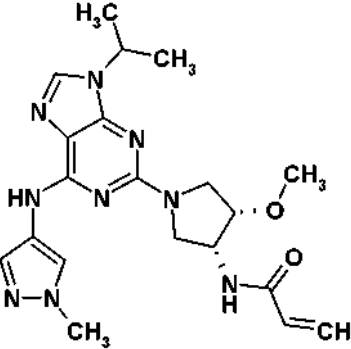
(continuación)

Ejemplo N.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	LRMS m/z	RMN ¹ H
43 (Esquema A)	 <p data-bbox="352 869 890 969"><i>(S)</i>-N-(1-(6-((1-(2-(dimetilamino)etil)1H-pirazol-4-il)amino)-9-isopropil-9H-purin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida</p>	453,2 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ ppm 9,62 (s, 1H), 8,45-8,43 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 3,31-6,10 (m, 2H), 5,62-5,59 (m, 1H), 4,67-4,58 (m, 1H), 4,47-4,46 (m, 1H), 4,18-4,14 (t, 2H), 3,83-3,68 (m, 3H), 3,49-3,45 (m, 1H), 2,64-2,60 (t, 2H), 2,28-2,17 (m, 7H), 1,96-1,93 (m, 1H), 1,52-1,50 (d, 6H)
44 (Esquema A)	 <p data-bbox="352 1449 890 1550"><i>N</i>-(1-(9-isopropil-6-((1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)-9H-purin-2-il)-3-metilazetidín-3-il)acrilamida</p>	487,1 [M+Na] ⁺	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ ppm 9,74 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,29-6,07 (m, 2H), 5,62-5,59 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,66-4,57 (m, 1H), 4,18-4,15 (d, 2H), 3,97-3,94 (d, 2H), 2,89-2,73 (m, 3H), 2,43-2,33 (m, 5H), 1,96 (m, 1H), 1,51-1,49 (d, 9H)
45 (Esquema A)	 <p data-bbox="352 2029 890 2072"><i>N</i>-((3S)-1-(9-isopropil-6-((1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)-9H-purin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida</p>	487,1 [M+Na] ⁺	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ ppm 9,66 (s, 1H), 8,45-8,43 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,32-6,09 (m, 2H), 5,63-5,59 (m, 1H), 4,84 (m, 1H), 4,67-4,58 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 3,83-3,45 (m, 4H), 2,84-2,71 (m, 3H), 2,38-2,20 (m, 6H), 1,94 (m, 2H), 1,52-1,50 (d, 6H)

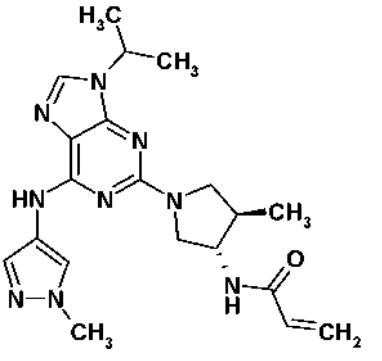
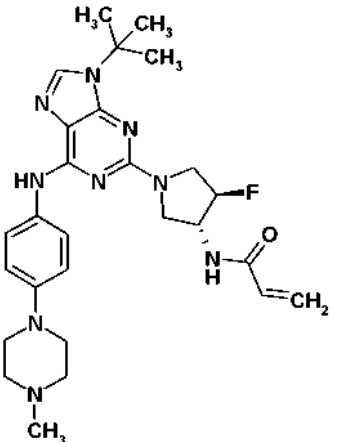
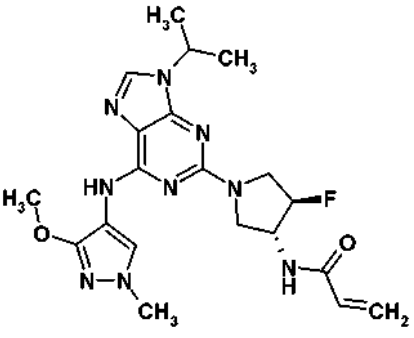
(continuación)

Ejemplo N.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	LRMS m/z	RMN ¹ H
46 (Esquema A)	 <p>(S)-N-(1-(9-(2-hidroxietyl)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-9H-purin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida</p>	492,2 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (700 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,22 (s, 1 H) 8,38 (d, J = 6,82 Hz, 1 H) 7,86 (d, J = 9,02 Hz, 2 H) 7,79 (s, 1 H) 6,88 (d, J = 9,24 Hz, 2 H) 3,24 (dd, J = 17,06, 10,23 Hz, 1 H) 6,11 (dd, J = 17,06, 2,31 Hz, 1 H) 5,53 - 5,64 (m, 1 H) 5,07 (t, J = 5,28 Hz, 1 H) 4,36 - 4,47 (m, 1 H) 4,08 (t, J = 5,50 Hz, 2 H) 3,70 - 3,80 (m, 3 H) 3,65 (s a, 1 H) 3,56 - 3,62 (m, 1 H) 3,39 - 3,46 (m, 1 H) 3,08 (s a, 4 H) 2,47 (s a, 4 H) 2,24 (s, 3 H) 2,15 - 2,21 (m, 1 H) 1,85 - 1,93 (m, 1 H)
47 (Esquema C)	 <p>N-((<i>trans</i>)-1-(9-isopropil-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-9H-purin-2-il)-4-metoxipirrolidin-3-il)acrilamida</p>	520,1 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (700 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,07 - 9,28 (m, 1 H) 8,14 - 8,28 (m, 1 H) 7,84 - 7,94 (m, 1 H) 7,70 - 7,80 (m, 2 H) 6,76 - 6,96 (m, 2 H) 3,27 - 6,38 (m, 1 H) 6,00 - 3,11 (m, 1 H) 5,44 - 5,58 (m, 1 H) 4,53 - 4,60 (m, 1 H) 4,47 - 4,53 (m, 1 H) 3,90 - 3,95 (m, 1 H) 3,69 - 3,75 (m, 1 H) 3,62 - 3,68 (m, 1 H) 3,55 - 3,62 (m, 1 H) 3,24 (s, 3 H) 3,15 - 3,20 (m, 1 H) 2,97 - 3,03 (m, 4 H) 2,34 - 2,40 (m, 4 H) 2,15 (s, 3 H) 1,42 - 1,46 (m, 6 H)

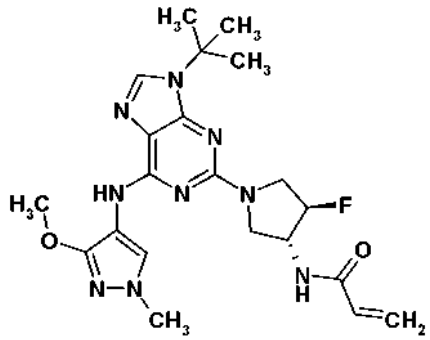
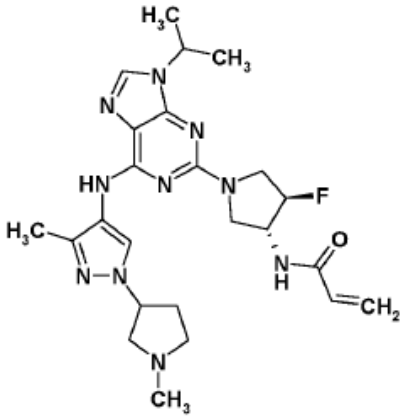
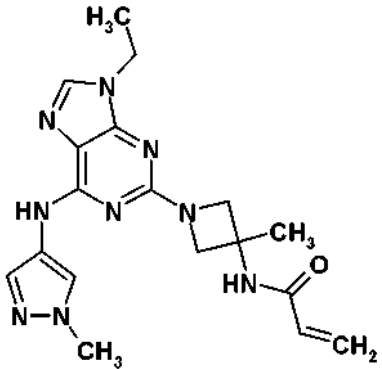
(continuación)

Ejemplo N.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	LRMS m/z	RMN ¹ H
48 (Esquema A)	 <p data-bbox="347 884 890 963"><i>N</i>-((3<i>S</i>)-1-(9-(1-hidroxiopropan-2-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-9<i>H</i>-purin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida</p>	506,2 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (700 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,21 (s, 1 H) 8,39 (d, J = 6,82 Hz, 1 H) 7,81 - 7,88 (m, 3 H) 6,88 (d, J = 9,24 Hz, 2 H) 6,24 (dd, J = 17,17, 10,12 Hz, 1 H) 3,11 (dd, J = 17,17, 2,20 Hz, 1 H) 5,54 - 5,64 (m, 1 H) 5,10 (t, J = 5,50 Hz, 1 H) 4,49 (d, J = 5,28 Hz, 1 H) 4,35 - 4,44 (m, 1 H) 3,81 (dt, J = 11,44, 5,94 Hz, 1 H) 3,75 (dd, J = 11,11, 6,27 Hz, 1 H) 3,69 (dt, J = 10,73, 5,09 Hz, 1 H) 3,64 (s a, 1 H) 3,56 - 3,61 (m, 1 H) 3,07 (s a, 4 H) 2,47 (s a, 4 H) 2,23 (s, 3 H) 2,16 - 2,20 (m, 1 H) 1,84 - 1,94 (m, 1 H) 1,46 (d, J = 7,04 Hz, 3 H)
49 (Esquema A)	 <p data-bbox="347 1355 890 1433"><i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>S</i>)-1-(9-(<i>tert</i>-butil)-6-((1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino)-9<i>H</i>-purin-2-il)-4-fluoropirrolidin-3-il)acrilamida</p>	428,1 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,67 (s, 1H), 8,57-8,56 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,85 (s, 1H) 7,71 (s, 1H), 6,29-6,13 (m, 2H), 5,66-5,62 (m, 1 H), 5,23-5,10 (m, 1H), 4,55-4,49 (m, 1H), 3,91-3,66 (m, 7H), 1,71 (s, 9H)
50 (Esquema C)	 <p data-bbox="347 1848 890 1960"><i>N</i>-((<i>cis</i>*)-1-(9-isopropil-6-((1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino)-9<i>H</i>-purin-2-il)-4-metoxipirrolidin-3-il)acrilamida (*enantiómero único con estereoquímica absoluta desconocida)</p>	426,1 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (700 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,52 - 9,68 (m, 1 H) 8,18 - 8,36 (m, 1 H) 7,92 - 8,00 (m, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 7,76 (s, 1 H) 6,33 - 6,46 (m, 1 H) 6,09 - 6,20 (m, 1 H) 5,56 - 5,67 (m, 1 H) 4,45 - 4,70 (m, 2 H) 3,98 - 4,07 (m, 1 H) 3,81 (s, 4 H) 3,69 - 3,79 (m, 2 H) 3,40 - 3,47 (m, 1 H) 3,32 (s, 3 H) 1,50 (d, J = 6,60 Hz, 6 H)

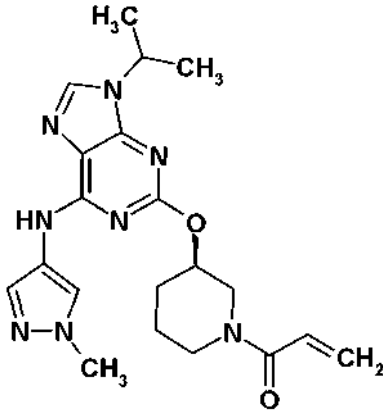
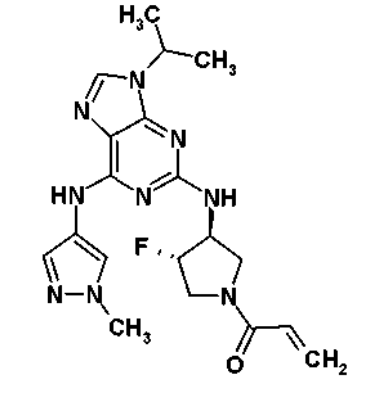
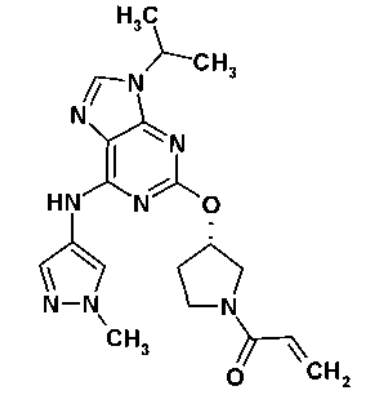
(continuación)

Ejemplo N.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	LRMS m/z	RMN ¹ H
51 (Esquema A)	 <p data-bbox="347 766 890 869"><i>N</i>-((3<i>S</i>,4<i>R</i>)-1-(9-isopropil-6-((1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino)-9<i>H</i>-purin-2-il)-4-metilpirrolidin-3-il)acrilamida</p>	410,2 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺	N/A
52 (Esquema A)	 <p data-bbox="347 1326 890 1442"><i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-1-(9-(<i>tert</i>-butil)-6-((4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-9<i>H</i>-purin-2-il)-4-fluoropirrolidin-3-il)acrilamida</p>	544,2 [<i>M</i> + <i>Na</i>] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 7,89 (s, 1 H) 7,80 (d, <i>J</i> = 9,03 Hz, 2 H) 7,03 (d, <i>J</i> = 9,03 Hz, 2 H) 6,23 - 6,36 (m, 2 H) 5,69 (dd, <i>J</i> = 7,65, 4,39 Hz, 1 H) 5,06 - 5,29 (m, 1 H) 4,62 (dd, <i>J</i> = 11,42, 5,40 Hz, 1 H) 3,79 - 4,04 (m, 4 H) 3,16 - 3,27 (m, 4 H) 2,63 - 2,75 (m, 4 H) 2,39 (s, 3 H) 1,81 (s, 9 H)
53 (Esquema A)	 <p data-bbox="347 1796 890 1904"><i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-fluoro-1-(9-isopropil-6-((3-metoxi-1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino)-9<i>H</i>-purin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida</p>	444,3 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,51-8,50 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,83 (s, 1H) 6,28-6,13 (m, 2H), 5,65-5,62 (m, 1 H), 5,19-5,06 (m, 1H), 4,66-4,59 (m, 1H), 4,48-4,47 (m, 1H), 3,83-3,62 (m, 10H), 1,51-1,50 (d, 6H)

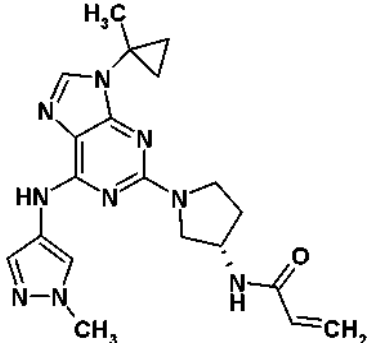
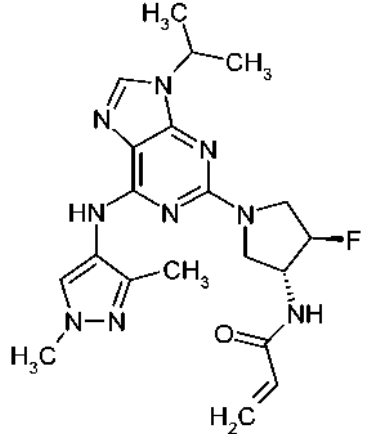
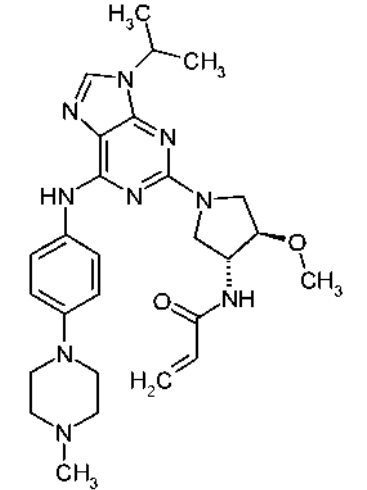
(continuación)

Ejemplo N.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	LRMS m/z	RMN ¹ H
54 (Esquema D)	 <p>N-((3R,4R)-1-(9-(<i>tert</i>-butil)-6-((3-metoxi-1metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino)-9<i>H</i>-purin-2-il)-4-fluoropirrolidin-3-il)acrilamida</p>	458,2 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,47 (d, J = 6,60 Hz, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 7,76 - 7,85 (m, 2 H) 6,20 - 6,34 (m, 1 H) 5,98 - 6,19 (m, 1 H) 5,57 - 5,69 (m, 1 H) 4,98 - 5,26 (m, 1 H) 4,38 - 4,64 (m, 1 H) 3,84 (s, 4 H) 3,73 - 3,83 (m, 2 H) 3,72 (s, 3 H) 3,63 (d, J = 12,10 Hz, 1 H) 1,72 (s, 9 H)
55 (Esquema C)	 <p>N-((3R,4R)-4-fluoro-1-(9-isopropil-6-((3-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino)-9<i>H</i>-purin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida (aislada en forma de sal de acetato)</p>	497,3 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,75 (s a, 1 H) 8,47 (d, J = 6,5 Hz, 1 H) 8,22 (d, J = 4,8 Hz, 1 H) 7,94 (s a, 1 H) 6,23 (dd, J = 10,0, 17,0 Hz, 1 H) 6,14 (dd, J = 2,0, 17,0 Hz, 1 H) 5,62 (dd, J = 2,4, 9,8 Hz, 1 H) 5,23 - 5,04 (m, 1 H) 4,77 (s a, 1 H) 4,63 (td, J = 6,8, 13,5 Hz, 1 H) 4,48 (td, J = 5,9, 11,9 Hz, 1 H) 3,87 - 3,62 (m, 4 H) 2,87 - 2,61 (m, 3 H) 2,34 (d, J = 6,1 Hz, 2 H) 2,26 (s a, 3 H) 2,19 (s, 3 H) 1,95 (s a, 3 H) 1,51 (d, J = 6,7 Hz, 6 H). <p>(aislado en forma de sal de acetato)</p>
56 (Esquema A)	 <p>N-(1-(9-etil-6-((1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il) amino)-9<i>H</i>-purin-2-il)-3-metilazetidín-3-il)acrilamida</p>	382,3 (M+H) ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,74 (s a, 1 H), 8,55 (s, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,71 (s, 1 H) 3,20 (d, J = 9,90 Hz, 1H) 6,12 (d, J = 2,08 Hz, 1H) 5,60 (d, J = 11,98 Hz, 1H) 4,17 (d, J = 8,68 Hz, 2H) 4,02 - 4,11 (m, 2H) 3,97 (d, J = 8,19 Hz, 2H) 3,82 (s, 3H) 1,60 (s, 3 H) 1,39 (t, J = 7,21 Hz, 3H)

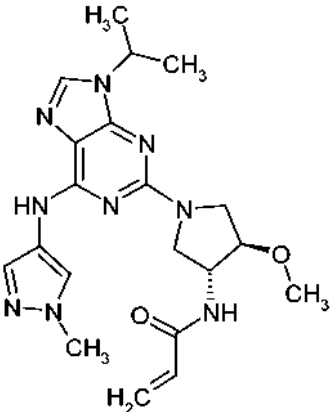
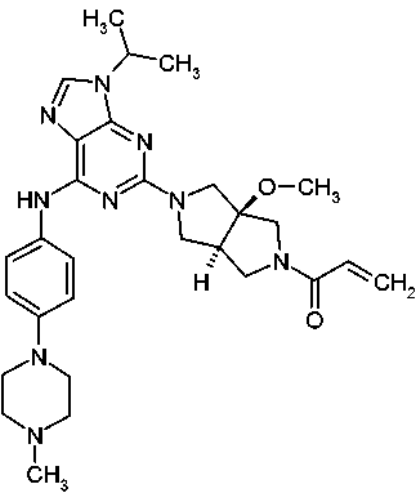
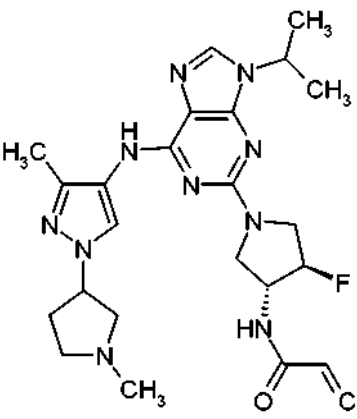
(continuación)

Ejemplo N.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	LRMS m/z	RMN ¹ H
57 (Esquema A)	 <p data-bbox="347 840 890 918"><i>(R)</i>-1-(3-((9-isopropil-6-((1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino)-9<i>H</i>-purin-2-il)oxi) piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona</p>	411,3 (M+H) ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,34-9,57 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,39-6,64 (m, 1H), 5,94 (dd, J = 2,14, 16,81 Hz, 1H), 5,46 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 4,90 (td, J = 3,65, 7,24 Hz, 1H), 4,58 (td, J = 6,74, 13,54 Hz, 1H), 3,97 (s a, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,59 (dd, J = 4,95, 11,80 Hz, 1H), 3,46 (s a, 1H), 3,28-3,42 (m, 1H), 2,03 (td, J = 4,49, 8,62 Hz, 1H), 1,66-1,81 (m, 3H), 1,39-1,51 (m, 6H)
58 (Esquema A)	 <p data-bbox="347 1355 890 1433">1-((<i>trans</i>)-3-fluoro-4-((9-isopropil-6-((1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino)-9<i>H</i>-purin-2-il)amino)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona</p>	414,2 (M+H) ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,53 (d, J = 3,67 Hz, 1H), 8,04-8,23 (m, 1H), 7,86 (d, J = 1,71 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,82 (d, J = 6,97 Hz, 1H), 6,53 (td, J = 10,85, 16,81 Hz, 1H), 6,12 (td, J = 2,63, 16,75 Hz, 1H), 5,65 (td, J = 3,04, 9,93 Hz, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,55 (dt, J = 2,20, 6,72 Hz, 2H), 4,07 (s, 1H), 3,82-3,98 (m, 2H), 3,64-3,78 (m, 4H), 1,43 (d, J = 6,48 Hz, 6H)
59 (Esquema A)	 <p data-bbox="347 1881 890 1960"><i>(R)</i>-1-(3-((9-isopropil-6-((1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino)-9<i>H</i>-purin-2-il)oxi) pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona</p>	397,2 (M+H) ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,46 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,38-6,62 (m, 1H), 3,07 (d, J = 2,32 Hz, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,38-5,50 (m, 1H), 4,51-4,69 (m, 1H), 3,82-3,94 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,64 (s a, 3H), 2,05-2,31 (m, 2H), 1,46 (d, J = 6,85 Hz, 6H)

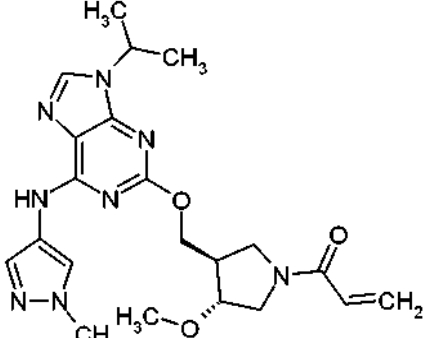
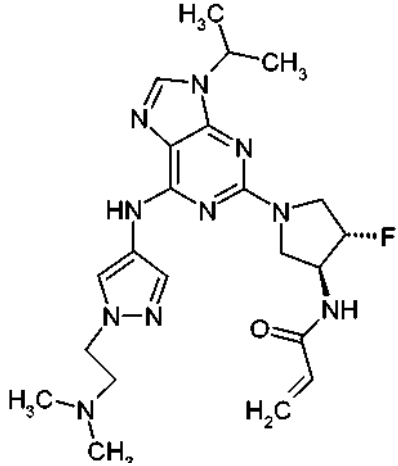
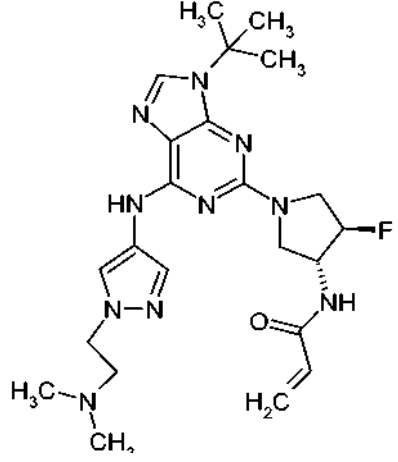
(continuación)

Ejemplo N.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	LRMS m/z	RMN ¹ H
60 (Esquema A)	 <p data-bbox="347 761 890 869"><i>(S)-N-(1-(6-((1-metil-1H-pirazol-4-il) amino)-9-(1-metilciclopropil)-9H-purin-2-il) pirrolidin-3-il)acrilamida</i></p>	408,3 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,13 (s, 1 H) 8,06 - 8,19 (m, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 7,75 (s, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 3,21 - 6,35 (m, 1 H) 6,15 (d, J = 2,32 Hz, 1H) 5,58 (dd, J = 10,21,2,26 Hz, 1H) 4,31 - 4,53 (m, 1 H) 3,88 (s, 1 H) 3,82 (s, 3 H) 3,72 - 3,79 (m, 1 H) 3,62 - 3,71 (m, 1 H) 3,44 - 3,53 (m, 1H) 2,17 - 2,32 (m, 1 H) 1,82 - 2,05 (m, 1 H) 1,59 (s, 3 H) 1,21 (s, 2 H) 0,95 (d, J = 1,47 Hz, 2H)
61 (Esquema A)	 <p data-bbox="347 1332 890 1440"><i>N-((3R,4R)-1-(6-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)-9-isopropil-9H-purin-2-il)-4-fluoropirrolidin-3-il)acrilamida</i></p>	428,2 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,77 (s, 1H), 8,51-8,49 (d, 1H), 7,95-7,91 (d, 2H), 6,28-6,13 (m, 2H), 5,65-5,62 (m, 1H), 5,20-5,07 (m, 1H), 4,67-4,62 (m, 1 H), 4,51-4,44 (m, 1H), 3,84-3,66 (m, 7H), 2,17 (s, 3H), 1,53-1,51 (d, 6H)
62 (Esquema A)	 <p data-bbox="347 1960 890 2063"><i>N-((3R,4R)-1-(9-isopropil-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-9H-purin-2-il)-4-metoxipirrolidin-3-il)acrilamida</i></p>	520,3 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,24 (s, 1H), 8,43 (d, J = 7,15 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,99 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,99 Hz, 2H), 6,20-6,33 (m, 1H), 3,10-6,19 (m, 1H), 5,47-5,69 (m, 1H), 4,57-4,72 (m, 1H), 4,41 (t, J = 6,51 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 2,02 Hz, 1H), 3,70-3,80 (m, 2H), 3,64 (d, J = 12,10 Hz, 1H), 3,54 (d, J = 11,74 Hz, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,01-3,12 (m, 4H), 2,40-2,48 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 1,52 (d, J = 6,79 Hz, 6H)

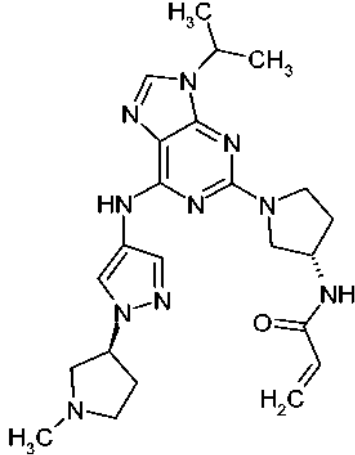
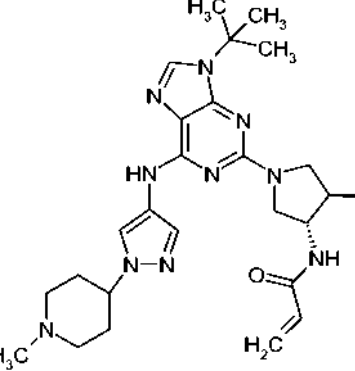
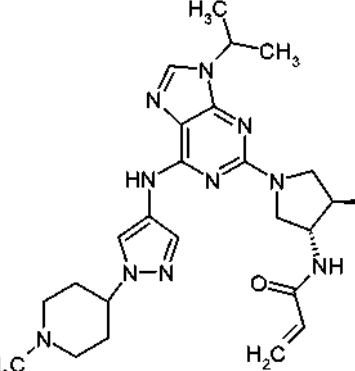
(continuación)

Ejemplo N.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	LRMS m/z	RMN ¹ H
63 (Esquema A)	 <p data-bbox="352 831 890 936"><i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-1-(9-isopropil-6-((1-metil1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino)-9<i>H</i>-purin-2-il)-4-metoxipirrolidin-3-il)acrilamida</p>	426,1 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,60 (s, 1H), 8,42 (d, <i>J</i> = 7,09 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 6,24 (d, <i>J</i> = 10,03 Hz, 1H), 6,16 (d, <i>J</i> = 2,32 Hz, 1H), 5,61 (dd, <i>J</i> = 2,38, 9,96 Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,32-4,47 (m, 1H), 3,71-3,97 (m, 3H), 3,68 (s, 1H), 3,48-3,61 (m, 1H), 3,34-3,42 (m, 3H), 1,51 (d, <i>J</i> = 6,72 Hz, 6H)
64 (Esquema A)	 <p data-bbox="352 1458 890 1615">1-((<i>cis</i>)-5-(9-isopropil-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-9<i>H</i>-purin-2-il)-3a-metoxihexahidropirrol[3,4-<i>c</i>]pirrol-2(1<i>H</i>)-il)prop-2-en-1-ona (<i>enantiómero único con ABS desconocida</i>)</p>	568,2 [<i>M</i> + <i>Na</i>] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 7,90 (s, 1 H) 7,78 (d, <i>J</i> = 9,03 Hz, 2 H) 7,02 (d, <i>J</i> = 9,03 Hz, 2 H) 3,64 (ddd, <i>J</i> = 16,81, 10,42, 2,38 Hz, 1 H) 6,24 - 6,36 (m, 1 H) 5,73 - 5,82 (m, 1 H) 4,76 (dt, <i>J</i> = 13,49, 6,68 Hz, 1 H) 3,85 - 4,06 (m, 5 H) 3,64 - 3,72 (m, 1 H) 3,47 - 3,62 (m, 2 H) 3,43 (d, <i>J</i> = 1,76 Hz, 3 H) 3,16 - 3,24 (m, 4 H) 3,03 - 3,15 (m, 1 H) 2,66 (dd, <i>J</i> = 9,66, 4,64 Hz, 4 H) 2,37 (s, 3 H) 1,60 (d, <i>J</i> = 6,53 Hz, 6 H)
65 (Esquema C)	 <p data-bbox="352 2049 890 2080"><i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-fluoro-1-(9-isopropil-6-((3-metil-1-(1-metil-1<i>H</i>-imidazol-5-yl)metil)amino)-9<i>H</i>-purin-2-il)-4-metoxipirrolidin-3-il)acrilamida</p>	497,3 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,97 (s a, 1H), 8,53 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 6,21 (dd, <i>J</i> = 9,7, 17,0 Hz, 1H), 3,14 (dd, <i>J</i> = 2,5, 17,0 Hz, 1H), 5,63 (dd, <i>J</i> = 2,2, 10,0 Hz, 1H), 5,13 (d, <i>J</i> = 51,0 Hz, 1H), 4,79 - 4,73 (m, 1H), 4,62 (td, <i>J</i> = 6,8, 13,5 Hz, 1H), 4,49 (td, <i>J</i> = 6,1, 12,3 Hz, 1H), 3,87 - 3,76 (m, 2H), 3,67 - 3,57 (m, 2H), 2,83 - 2,77 (m, 1H), 2,73 (dd, <i>J</i> = 3,1,9,7 Hz, 1H), 2,65 (dd, <i>J</i> = 7,0, 10,0 Hz, 1H), 2,40 - 2,28 (m 2H) 2,24 (s 3H) 2,19 (s, 3H), 1,93 (s a, 1H), 1,49 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 6H)

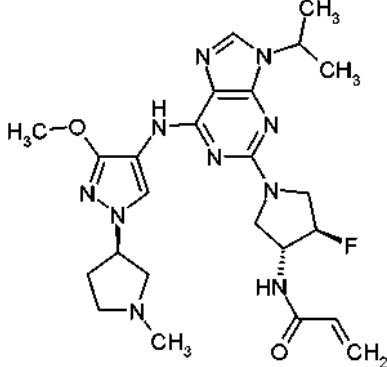
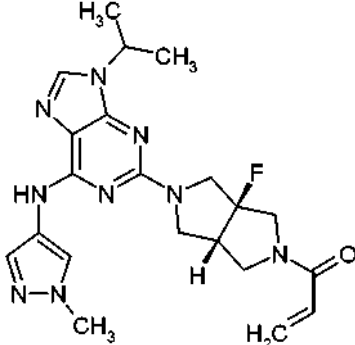
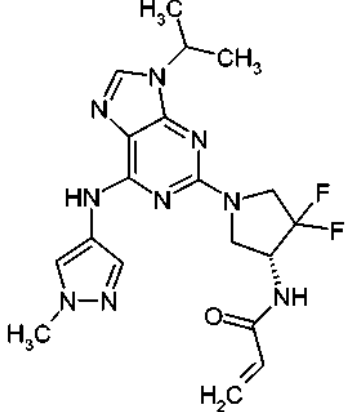
(continuación)

Ejemplo N.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	LRMS m/z	RMN ¹ H
	metilpirrolidin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)amino)-9 <i>H</i> -purin-2-il)pirrolidin-3-il) acrilamida		
66 (Esquema A)	 <p>1-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-3-(((9-isopropil-6-((1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino)-9<i>H</i>-purin-2-il)oxi)metil)-4-metoxipirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona</p>	441,2 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,56 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 6,57 (dd, <i>J</i> = 10,39, 16,87 Hz, 1H), 6,12 (dd, <i>J</i> = 2,38, 16,81 Hz, 1H), 5,64 (dd, <i>J</i> = 2,26, 10,33 Hz, 1H), 4,62-4,85 (m, 1H), 4,37-4,50 (m, 1H), 4,27-4,36 (m, 1H), 3,98-3,98 (m, 1H), 3,93-4,02 (m, 1H), 3,84 (s, 4H), 3,38-3,62 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,70-2,89 (m, 1H), 1,55 (d, <i>J</i> = 6,85 Hz, 6H)
67 (Esquema A) fluoropirrol	 <p><i>N</i>-((3<i>S</i>,4<i>S</i>)-1-(6-((1-(2-(dimetilamino)etil)1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino)-9-isopropil-9<i>H</i>-purin-2-il)-4-fluoropirrolidin-3-il)acrilamida</p>	471,1 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,00 (s, 1 H), 7,63-7,56 (m, 3 H), 6,37-6,33 (m, 1 H), 6,13-6,06 (m, 2 H), 5,70-5,67 (m, 1 H), 5,29-5,17 (m, 1 H), 4,71-4,66 (m, 2 H), 4,22-4,19 (t, 2 H), 3,97-3,86 (m, 4H), 2,78-2,73 (m, 2 H), 2,27 (s, 6H), 1,57-1,56 (d, 6H)
68 (Esquema A) fluoropirrol	 <p><i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-1-(9-(<i>terc</i>-butil)-6-((1-(2-(dimetilamino)etil)-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino)-9<i>H</i>-purin-2-il)acrilamida</p>	485,2 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,00 (s, 1 H), 7,61 - 7,58 (d, 3 H), 6,38-6,34 (m, 1 H), 6,22 (s, 1 H), 6,14-3,08 (m, 1 H), 5,69-5,66 (m, 1 H), 5,29-5,17 (m, 1 H), 4,72 (m, 1 H), 4,22-4,19 (t, 2 H), 3,99-3,86 (m, 4H), 2,78-2,75 (t, 2 H), 2,27 (s, 3H), 1,74 (s, 9H)

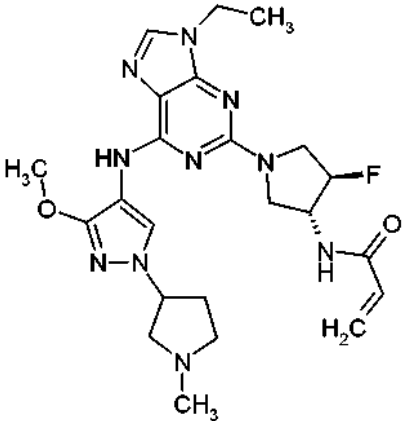
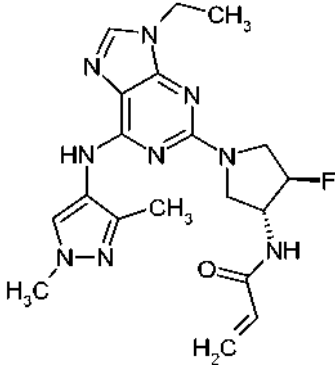
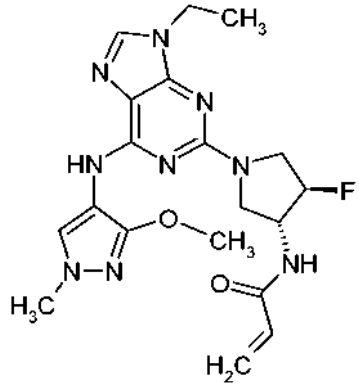
(continuación)

Ejemplo N.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	LRMS m/z	RMN ¹ H
69 (Esquema D)	 <p data-bbox="347 936 890 1014"><i>N</i>-((<i>S</i>)-1-(9-isopropil-6-((1-((<i>S</i>)-1-metilpirrolidin-3-il)-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino)-9<i>H</i>-purin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida</p>	465,1 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ ppm 9,65 (s, 1H), 8,42-8,44 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,23-6,30 (m, 1H), 6,10-3,15 (m, 1H), 5,59-5,62 (m, 1H), 4,82-4,84 (m, 1H), 4,60-4,64 (m, 1H), 4,47-4,48 (m, 1H), 3,67-3,83 (m, 3H), 3,46-3,48 (m, 1H), 2,71-2,85 (m, 3H), 2,29-(m, 6H), 1,93-1,96 (m, 2H), 1,50-1,52 (d, 6H)
70 (Esquema A) fluoropirrol	 <p data-bbox="347 1440 890 1518"><i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-1-(9-(<i>tert</i>-butil)-6-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino)-9<i>H</i>-purin-2-il)-4-fluoropirrolidin-3-il)acrilamida</p>	533,1 [<i>M</i> + <i>Na</i>] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,04 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,38-6,34 (d, 1H), 6,17-3,10 (m, 2H), 5,70-5,67 (m, 1H), 5,32-5,20 (m, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,20-4,16 (m, 1H), 4,01-3,83 (m, 4H), 3,12-3,09 (m, 2H), 2,46-2,21 (m, 9H), 1,75 (s, 9H)
71 (Esquema A)	 <p data-bbox="347 1944 890 2022"><i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-fluoro-1-(9-isopropil-6-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino)-9<i>H</i>-purin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida</p>	497,1 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ 2,25-2,10	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,99 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,38-6,33 (m, 1H), 6,25 (m, 1H), 6,16-6,10 (m, 1H), 5,69-5,67 (m, 1H), 5,31-5,18 (m, 1H), 4,72-4,66 (m, 2H), 4,15-4,13 (m, 1H), 3,98-3,83 (m, 4H), 3,06-3,03 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,25-2,10 (m, 6H), 1,57-1,55 (d, 6H)

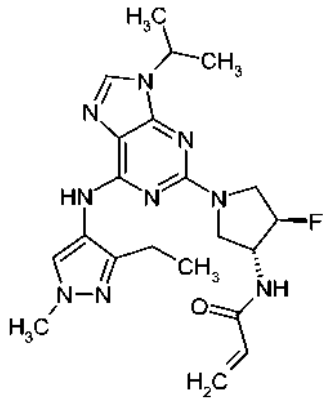
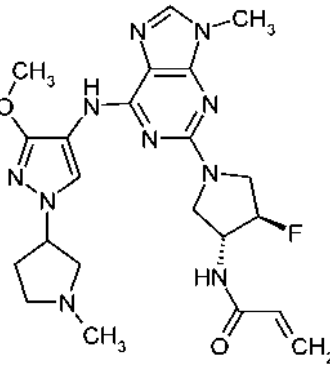
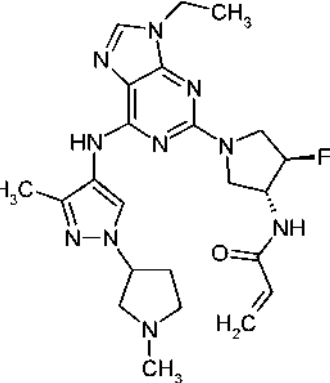
(continuación)

Ejemplo N.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	LRMS m/z	RMN ¹ H
72 (Esquema D) 2-il pirrolidin-3-yl acrilamida	 <p data-bbox="347 801 890 882">N-((3R,4R)-4-fluoro-1-(9-isopropil-6-((3-metoxi-1-((R)-1-metilpirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)-9H-purin-2-il) pirrolidin-3-il)acrilamida</p>	513,2 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,48 (d, J = 6,72 Hz, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 6,19 - 3,30 (m, 1 H) 6,09 - 6,17 (m, 1 H) 5,57 - 5,68 (m, 1 H) 5,03 - 5,25 (m, 1 H) 4,66 - 4,76 (m, 1 H) 4,62 (quin, J = 6,72 Hz, 1 H) 4,43 - 4,54 (m, 1 H) 3,84 (s, 4 H) 3,59 - 3,83 (m, 3 H) 2,72 - 2,88 (m, 2 H) 2,57 - 2,68 (m, 1 H) 2,30 - 2,36 (m, 2 H) 2,26 (s, 3 H) 1,87 - 2,01 (m, 1 H) 1,50 (d, J = 6,85 Hz, 6 H)
73 (Esquema D)	 <p data-bbox="347 1294 890 1397">1-(<i>cis</i>-3a-fluoro-5-(9-isopropil-6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-9H-purin-2-il) hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)prop-2-en-1-ona</p>	440,2 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,27 (s a, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 7,84 (s, 1 H) 7,64 (s, 1 H) 6,41 - 6,57 (m, 1 H) 6,13 (ddd, J = 16,68, 3,80, 1,32 Hz, 1 H) 5,66 - 5,79 (m, 1 H) 4,51 - 4,62 (m, 1 H) 3,80 - 4,08 (m, 5 H) 3,76 (s, 3 H) 3,56 (dd, J = 11,34, 5,05 Hz, 1 H) 3,40 (dt, J = 11,23, 5,43 Hz, 1 H) 3,34 (dd, J = 13,02, 5,27 Hz, 1 H) 3,07 - 3,27 (m, 1 H) 1,42 (d, J = 6,73 Hz, 6 H)
74 (Esquema D)	 <p data-bbox="347 1886 890 1966">(R)-N-(4,4-difluoro-1-(9-isopropil-6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-9H-purin-2-il) pirrolidin-3-il)acrilamida</p>	432,1 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,73 (s, 1 H) 8,67 (d, J = 8,62 Hz, 1 H) 7,92 - 8,00 (m, 2 H) 7,70 (s, 1 H) 3,34 (dd, J = 17,15, 10,18 Hz, 1 H) 6,20 (dd, J = 17,15, 2,11 Hz, 1 H) 5,65 - 5,74 (m, 1 H) 4,89 - 5,05 (m, 1 H) 4,63 (quin, J = 6,79 Hz, 1 H) 3,97 - 4,18 (m, 3 H) 3,82 (s, 3 H) 3,49 - 3,60 (m, 1 H) 1,51 (d, J = 6,79 Hz, 6 H)

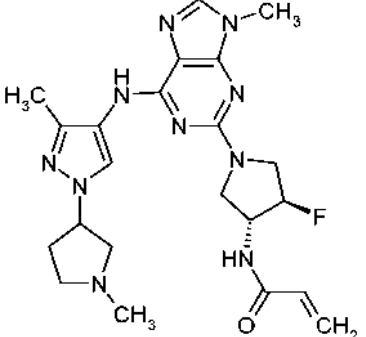
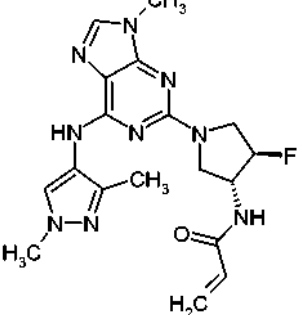
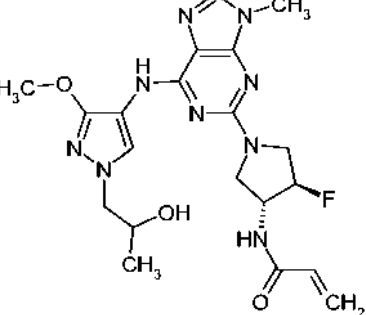
(continuación)

Ejemplo N.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	LRMS m/z	RMN ¹ H
75 (Esquema C)	 <p data-bbox="347 846 890 929"><i>N-((3R,4R)-1-(9-etil-6-((3-metoxi-1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)-9H-purin-2-il)-4-fluoropirrolidin-3-il)acrilamida</i></p>	499,3 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,49 (d, J = 6,60 Hz, 1 H) 8,14 (s a, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 7,86 (s a, 1 H) 6,17 - 6,31 (m, 1 H) 6,03 - 6,17 (m, 1 H) 5,53 - 5,69 (m, 1 H) 5,02 - 5,24 (m, 1 H) 4,63 - 4,77 (m, 1 H) 4,38 - 4,55 (m, 1 H) 4,07 (c, J = 7,15 Hz, 2 H) 3,84 (s, 6 H) 3,67 (d, J = 11,74 Hz, 1 H) 2,81 (dt, J = 8,44, 4,03 Hz, 1 H) 2,76 (dd, J = 9,81, 3,03 Hz, 1 H) 2,59 - 2,66 (m, 1 H) 2,29 - 2,37 (m, 2 H) 2,26 (s, 3 H) 1,89 - 1,99 (m, 1 H) 1,39 (t, J = 7,24 Hz, 3 H)
76 (Esquema D)	 <p data-bbox="347 1348 890 1431"><i>N-((3R,4R)-1-(6-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)-9-etil-9H-purin-2-il)-4-fluoropirrolidin-3-il)acrilamida</i></p>	435,9 [M+Na] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,85 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,90 (s a, 1H), 6,42-6,37 (m, 1H), 3,25-6,18 (m, 1H), 5,70-5,67 (m, 1H), 5,29-5,16 (m, 1H), 4,75-4,74 (m, 1H), 4,07-4,02 (m, 2H), 3,93-3,79 (m, 7H), 2,28 (s, 3H), 1,48-1,44 (t, 3H)
77 (Esquema D)	 <p data-bbox="347 1870 890 1953"><i>N-((3R,4R)-1-(9-etil-6-((3-metoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-9H-purin-2-il)-4-fluoropirrolidin-3-il)acrilamida</i></p>	452,1 [M+Na] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,92 (s a, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,46-6,32 (m, 2H), 5,68-5,65 (m, 1H), 5,35-5,23 (m, 1H), 4,72 (m, 1H), 3,97-3,75 (m, 9H), 3,66 (s, 3H), 1,43-1,39 (t, 3H)

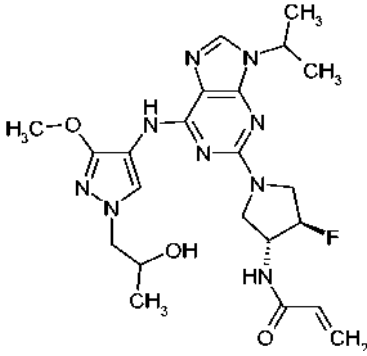
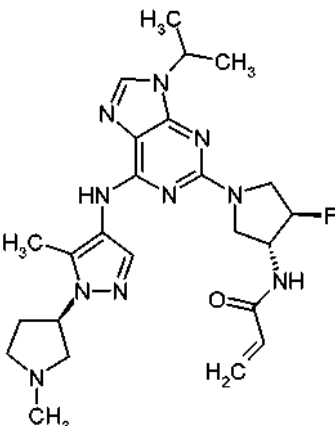
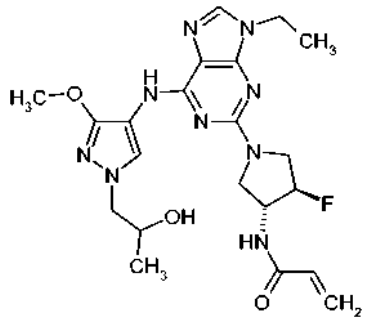
(continuación)

Ejemplo N.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	LRMS m/z	RMN ¹ H
78 (Esquema D)	 <p data-bbox="347 817 890 907"><i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-1-(6-((3-etil-1-metil-1 <i>H</i>pirazol-4-il)amino)-9-isopropil-9<i>H</i>-purin-2-il)-4-fluoropirrolidin-3-il)acrilamida</p>	442,1 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,92 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,39-6,35 (d, 1H), 6,24 (s a, 1H), 6,17-6,10 (m, 1H), 5,71-5,68 (d, 1H), 5,29-5,16 (m, 1H), 4,72-4,64 (m, 2H), 4,02-3,80 (m, 7H), 2,72-2,67 (m, 2H), 1,57-1,55 (d, 6H), 1,31-1,27 (t, 3H)
79 (Esquema D)	 <p data-bbox="347 1310 890 1400"><i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-fluoro-1-(6-((3-metoxi-1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino)-9-metil-9<i>H</i>-purin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida</p>	565,3 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (700 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,49 (d, <i>J</i> = 5,72 Hz, 1 H) 8,15 (s a, 1 H) 8,07 - 8,13 (m, 1 H) 7,80 (s, 1 H) 6,19 - 6,29 (m, 1 H) 3,09 - 6,17 (m, 1 H) 5,63 (dd, <i>J</i> = 10,12, 1,98 Hz, 1 H) 5,06 - 5,24 (m, 1 H) 4,69 (s a, 1 H) 4,41 - 4,54 (m, 1 H) 3,82 - 3,85 (m, 3 H) 3,73 - 3,90 (m, 3 H) 3,68 (d, <i>J</i> = 11,66 Hz, 1 H) 3,62 (s, 3 H) 2,80 (d, <i>J</i> = 7,70 Hz, 2 H) 2,63 (t, <i>J</i> = 8,25 Hz, 1 H) 2,29 - 2,37 (m, 2 H) 2,26 (s, 3 H) 1,90 (s a, 1 H)
80 (Esquema D)	 <p data-bbox="347 1836 890 1948"><i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-1-(9-etil-6-((3-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino)-9<i>H</i>-purin-2-il)-4-fluoropirrolidin-3-il)acrilamida (estereoisómero único con ABS desconocida)</p>	483,4 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (700 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,82 (s a, 1 H) 8,49 (s a, 1 H) 8,25 (s a, 1 H) 7,88 (s a, 1 H) 6,22 (d, <i>J</i> = 9,90 Hz, 1 H) 6,08 - 3,17 (m, 1 H) 5,63 (d, <i>J</i> = 9,90 Hz, 1 H) 5,05 - 5,22 (m, 1 H) 4,77 (s a, 1 H) 4,48 (s a, 1 H) 4,07 (d, <i>J</i> = 6,60 Hz, 3 H) 3,82 (d, <i>J</i> = 12,32 Hz, 3 H) 2,65 - 2,85 (m, 3 H) 2,34 (s a, 2 H) 2,26 (s a, 3 H) 2,19 (s a, 3 H) 1,95 (s a, 1 H) 1,35 - 1,42 (m, 3 H).

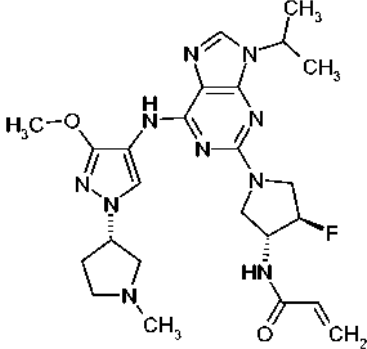
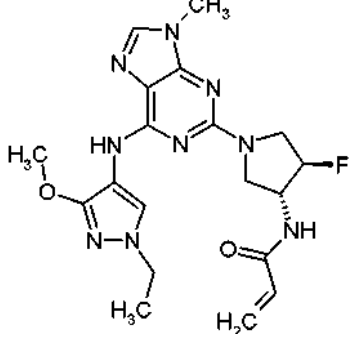
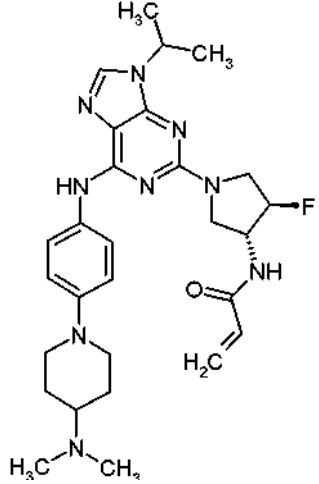
(continuación)

Ejemplo N.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	LRMS m/z	RMN ¹ H
81 (Esquema D)	 <p data-bbox="347 770 890 882"><i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-fluoro-1-(9-metil-6-((3-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1<i>H</i>-pirazol-4-il) amino)-9<i>H</i>-purin-2-il)pirrolidin-3-il) acrilamida (diastereoisómero único con ABS desconocida)</p>	469,2 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (700 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,83 (s a, 1 H) 8,49 (d, J = 5,94 Hz, 1 H) 8,26 (d, J = 9,02 Hz, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 6,20 - 6,29 (m, 1 H) 6,11 - 6,18 (m, 1 H) 5,63 (dd, J = 10,12, 2,20 Hz, 1 H) 5,05 - 5,21 (m, 1 H) 4,71 - 4,83 (m, 1 H) 4,48 (dt, J = 12,05, 5,97 Hz, 1 H) 3,74 - 3,91 (m, 3 H) 3,69 (d, J = 11,66 Hz, 1 H) 3,63 (s, 3 H) 2,73 - 2,90 (m, 2 H) 2,62 - 2,69 (m, 1 H) 2,29 - 2,41 (m, 2 H) 2,26 (d, J = 3,96 Hz, 3 H) 2,19 (s, 3 H) 1,90 - 2,00 (m, 1 H)
82 (Esquema D)	 <p data-bbox="347 1263 890 1352"><i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-1-(6-((1,3-dimetil-1<i>H</i>-pirazol-4-il) amino)-9-metil-9<i>H</i>-purin-2-il)-4-fluoropirrolidin-3-il) acrilamida</p>	422,0 [M+Na] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,92 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,34-6,39 (d, 1H), 6,08-6,15 (m, 2H), 5,68-5,71 (m, 1H), 5,17-5,30 (m, 1H), 4,72 (m, 1H), 3,82-3,95 (m, 7H), 3,68 (s, 3H), 2,30 (s, 3H)
83 (Esquema D)	 <p data-bbox="347 1727 890 1816"><i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-fluoro-1-(6-((1-(2-hidroxipropil)-3-metoxi-1<i>H</i>-pirazol-4-il) amino)-9-metil-9<i>H</i>-purin-2-il)pirrolidin-3-il) acrilamida</p>	460,2 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,45 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,90 (s a, 1H), 7,78 (s, 1H), 3,29 - 6,19 (m, 1H), 6,18 - 6,10 (m, 1H), 5,65 - 5,59 (m, 1H), 5,11 (d, J = 51,0 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,45 (td, J = 5,9, 11,9 Hz, 1H), 3,98 - 3,89 (m, 1H), 3,85 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,79 (m, 1H), 3,66 (d, J = 12,0, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,54 (s, 2H), 1,04 (d, J = 6,1 Hz, 3H)

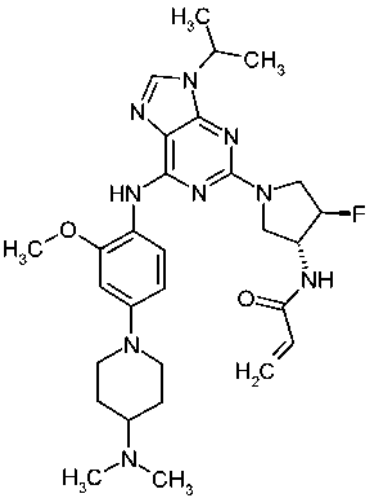
(continuación)

Ejemplo N.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	LRMS m/z	RMN ¹ H
84 (Esquema D)	 <p data-bbox="352 763 890 869"><i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-fluoro-1-(6-((1-(2-hidroxiopropil)-3-metoxi-1<i>H</i>-pirazol-4-il) amino)-9-isopropil-9<i>H</i>-purin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida</p>	488,2 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,46 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,90 (s, 2H), 6,24 (dd, <i>J</i> = 10,0, 16,5 Hz, 1H), 6,14 (dd, <i>J</i> = 3,0, 16,5 Hz, 1H), 5,62 (dd, <i>J</i> = 2,9, 10,0 Hz, 1H), 5,11 (d, <i>J</i> = 51,0 Hz, 1H), 4,82 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 4,62 (quin, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1H), 4,46 (td, <i>J</i> = 5,9, 11,7 Hz, 1H), 3,99 - 3,90 (m, 1H), 3,89 - 3,67 (m, 5H), 3,83 (s, 3H), 3,63 (d, <i>J</i> = 11,9 Hz, 1H), 1,50 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 6H), 1,05 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 3H)
85 (Esquema D)	 <p data-bbox="352 1323 890 1424"><i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-fluoro-1-(9-isopropil-6-((5metil-1-((<i>R</i>)-1-metilpirrolidin-3-il)1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino)-9<i>H</i>-purin-2-il) pirrolidin-3-il)acrilamida</p>	497,2 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,79 (s a, 1 H) 8,43 (d, <i>J</i> = 6,60 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 7,70 (s a, 1 H) 6,18 - 6,27 (m, 1 H) 6,09 - 6,16 (m, 1 H) 5,62 (dd, <i>J</i> = 9,90, 2,38 Hz, 1 H) 5,02 - 5,20 (m, 1 H) 4,79 - 4,90 (m, 1 H) 4,62 (dt, <i>J</i> = 13,57, 3,79 Hz, 1 H) 4,38 - 4,52 (m, 1 H) 3,66 - 3,80 (m, 3 H) 3,58 (d, <i>J</i> = 11,55 Hz, 1 H) 3,00 (t, <i>J</i> = 8,34 Hz, 1 H) 2,69 (td, <i>J</i> = 8,12, 5,04 Hz, 1 H) 2,53 - 2,61 (m, 2 H) 2,28 (s, 3 H) 2,24 - 2,26 (m, 1 H) 2,23 (s, 3 H) 2,17 - 2,22 (m, 1 H) 1,50 (d, <i>J</i> = 6,60 Hz, 6 H)
86 (Esquema D)	 <p data-bbox="352 1771 890 1872"><i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-1-(9-etil-6-((1-(2-hidroxiopropil)-3-metoxi-1<i>H</i>-pirazol-4-il) amino)-9<i>H</i>-purin-2-il)-4-fluoropirrolidin-3-il) acrilamida</p>	474,2 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,46 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,90 (s a, 1H), 7,84 (s, 1H), 3,24 (dd, <i>J</i> = 9,8, 16,5 Hz, 1H), 6,14 (dd, <i>J</i> = 3,0, 17,0 Hz, 1H), 5,62 (dd, <i>J</i> = 3,0, 10,0 Hz, 1H), 5,11 (d, <i>J</i> = 51,0 Hz, 1H), 4,82 (s a, 1H), 4,46 (td, <i>J</i> = 5,8, 11,6 Hz, 1H), 4,06 (c, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2H), 3,94 (s a, 1H), 3,87 - 3,69 (m, 5H), 3,83 (s, 3H), 3,64 (d, <i>J</i> = 12,0 Hz, 1H), 1,39 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3H), 1,04 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 3H)

(continuación)

Ejemplo N.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	LRMS m/z	RMN ¹ H
87 (Esquema D)	 <p data-bbox="347 779 890 869"><i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-fluoro-1-(9-isopropil-6-((3-metoxi-1-((<i>S</i>)-1-metilpirrolidin-3-il)-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino)-9<i>H</i>-purin-2-il)pirrolidin-3-il)acrilamida</p>	513,2 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 8,48 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H), 8,15 - 8,07 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 3,29 - 6,19 (m, 1H), 6,18 - 3,10 (m, 1H), 5,63 (dd, <i>J</i> = 2,7, 10,0 Hz, 1H), 5,13 (d, <i>J</i> = 51,0 Hz, 1H), 4,76 (s a, 1H), 4,62 (td, <i>J</i> = 6,7, 13,4 Hz, 1H), 4,48 (td, <i>J</i> = 5,9, 11,6 Hz, 1H), 3,91 - 3,79 (m, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,79 - 3,59 (m, 3H), 2,98 - 2,70 (m, 3H), 2,36 - 2,28 (m, <i>J</i> = 4,4 Hz, 2H), 1,98 (s a, 1H), 1,50 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 6H)
88 (Esquema D)	 <p data-bbox="347 1265 890 1344"><i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-1-(6-((1-etil-3-metoxi-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino)-9-metil-9<i>H</i>-purin-2-il)-4-fluoropirrolidin-3-il)acrilamida</p>	430,2 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 8,44 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 7,87 (s, 1 H) 7,78 (s, 1 H) 6,23 (dd, <i>J</i> = 9,7, 17,0 Hz, 1 H) 3,14 (dd, <i>J</i> = 3,0, 17,0 Hz, 1 H) 5,62 (dd, <i>J</i> = 3,0, 9,7 Hz, 1 H) 5,13 (d, <i>J</i> = 51,0 Hz, 1 H) 4,45 (td, <i>J</i> = 5,7, 11,7 Hz, 1 H) 3,99 (c, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2 H) 3,83 (s, 3 H) 3,84 - 3,69 (m, 3 H) 3,66 (d, <i>J</i> = 11,9 Hz, 1 H) 3,62 (s, 3 H) 1,33 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3 H)
89 (Esquema D)	 <p data-bbox="347 1877 890 1960"><i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-1-(6-((4-(4-(dimetilamino) piperidin-1-il)fenil)amino)-9-isopropil-9<i>H</i>-purin-2-il)-4-fluoropirrolidin-3-il)acrilamida</p>	536,1 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,50 (s a, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 7,81-7,79 (d, 2 H) 7,06-7,04 (d, 2 H) 6,29-6,27 (m, 2 H) 5,71-5,68 (m, 1 H) 5,24-5,11 (d, 1 H) 4,78-4,75 (m, 1 H) 4,63-4,61 (m, 1 H) 3,98-3,80 (m, 6 H) 3,25-3,20 (m, 1 H) 2,87 (s, 6 H) 2,82-2,76 (t, 2 H) 2,19-2,16 (d, 2 H) 1,89-1,86 (m, 2 H) 1,62-1,60 (m, 6 H)

(continuación)

Ejemplo N.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	LRMS m/z	RMN ¹ H
90 (Esquema D)	 <p data-bbox="352 907 890 1014"><i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-1-(6-((4-(4-(dimetilamino) piperidin-1-il)-2-metoxifenil)amino)-9-isopropil-9<i>H</i>-purin-2-il)-4-fluoropirrolidin-3il)acrilamida</p>	566,3 [M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,60-8,57 (d, 1 H) 8,52 (s a, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 6,74 (d, 1 H) 6,67-6,64 (m, 1 H) 6,29-6,27 (m, 2 H) 5,71-5,68 (m, 1 H) 5,24-5,11 (d, 1 H) 4,78-4,75 (m, 1 H) 4,63-4,61 (m, 1 H) 4,00-3,83 (m, 9 H) 3,25-3,23 (m, 1 H) 2,87-2,77 (m, 8 H) 2,19-2,16 (m, 2 H) 1,89-1,85 (m, 2 H) 1,62-1,60 (m, 6 H)

Ensayo ELISA con pEGFR Y1068:

Para perfilar el efecto de los inhibidores de EGFR como T790M en células con diversos estados de mutación EGFR, se determinó la inhibición de la fosforilación de EGFR en Tyr1068 (Y1068) usando células con EGFR no modificado o diferentes mutaciones de EGFR -tanto un EGFR con mutación simple (L858R, delecciónE746-A750) o como un EGFR con mutación doble(L858R+T790M, delección+T790M).

La fosforilación de EGFR en Y1068 se midió con un kit ELISA en sándwich Fosfo-EGF Receptor PathScan® (Try1068) (n.º de catálogo 7240, Cell Signaling Technology®, Danvers, MA). El kit ELISA en sándwich Fosfo-EGF Receptor (Tyr1068) PathScan® es un ensayo inmunoenzimático de adsorción (ELISA) en fase sólida de tipo sándwich que detecta niveles endógenos de la proteína fosfo-EGF Receptor (Tyr1068). Las siguientes líneas de células de cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) se evaluaron en este ensayo: A549 (EGFR natural, endógeno), NCI-H1975 (EGFR L858R+T790M, endógeno), NCI-H3255 (EGFR L858R), PC9 (EGFR del), y PC9-DRH (EGFR del/T790M). Las células A549 y NCI-H1975 se adquirieron de la American Type Culture Collection (Manassas, VA). Las células PC9 se adquirieron de RIKEN BioResource Center (Japón). Las células NCI-H3255 fueron licencia de NCI. Las células PC9-DRH se generaron por mantenimiento a largo plazo en presencia de dacomitinib para conseguir resistencia a dacomitinib y adquirir la mutación T790M. Todas las células se cultivaron según las recomendaciones de la ATCC. Las células A549, NCI-H1975, PC9, y NCI-H3255 se hicieron crecer en medio RPMI (Invitrogen, Carlsbad, CA) suplementado con 10% de FBS (Sigma, St Louis, MO), y con 1% de Penn/Strep (Invitrogen). Las células PC9-DRH se hicieron crecer en RPMI con 10% de FBS y dacomitinib 1 µM.

Las células se sembraron a 40.000 células/pocillo en medio de cultivo completo (50 µl/pocillo) en el fondo de placas de microtitulación transparentes tratadas para cultivo de tejidos (n.º de catálogo 3595, Corning Inc, Corning, NY) y se dejaron adherir durante una noche a 37 °C, 5% CO₂. Al día siguiente, se prepararon placas con diluciones de compuestos en placas de bloques de polipropileno con 96 pocillos de 0,5 ml transparentes con fondo en V (n.º de catálogo 3956, Corning, Inc). Cada compuesto se preparó como una disolución madre en DMSO (10 mM). Los compuestos se analizaron por duplicado en cada placa, con una curva de dilución en serie de 11 puntos (dilución 1:3). El compuesto de tratamiento (50 µl) se añadió desde la placa de dilución de compuesto hasta la placa de células. La concentración más alta de compuesto fue 1 o 10 µM (final), con una concentración final del 0,3% en DMSO (n.º de catálogo D-5879, Sigma). A continuación, las placas se incubaron durante 2 h a 37 °C, 5% CO₂. Para el ensayo con A549 (EGFR natural), las células se sembraron en placas en medio con suero completo (10 %) durante 24 h antes del tratamiento con el compuesto; las células se trataron en medio con suero completo como se ha descrito y después se estimularon durante 10 min con EGF (40 ng/ ml/medio de privación, Invitrogen). Inmediatamente antes de finalizar la incubación, se preparó tampón de lisis enfriado en hielo (1x Tampón de lisis celular (n.º de catálogo 9803, Cell Signaling Technology), ortovanadato de sodio 1 mM (Na₃VO₄, (n.º de catálogo 96508, Sigma), fluoruro de fenilmetanosulfonilo 1 mM (PMSF, 52332, CalBiochem/EMD Chemicals), minicomprimido completo de cóctel Inhibidor de la proteasa exento de EDTA (1 comprimido/10 ml, n.º de catálogo 11836170001, Roche, Indianápolis, IN), y comprimido de cóctel inhibidor de la fosfatasa PhosSTOP (1 comprimido/10 ml, n.º de

catálogo 04906837001, Roche) en agua pura. Al cabo de 2 horas, se eliminó el medio y las células se lavaron una vez con Na_3VO_4 1 mM enfriado en hielo en PBS (100 μl /pocillo, Invitrogen). El lavado se eliminó por vertido y se añadió tampón de lisis enfriado en hielo a las células (50 μl /pocillo). La placa se agitó durante 20-30 min a 4 °C para lisar completamente las células. El diluyente de muestra (50 μl /pocillo) se añadió a la placa ELISA, y el lisato (50 μl) se diluyó en el diluyente de muestra en cada pocillo de la placa ELISA. Las placas se precintaron y se incubaron durante una noche a 4 °C con agitación. Al día siguiente, los pocillos se lavaron cuatro veces con 1x tampón de lavado; las placas se taparon con papel exento de hilachaduras después del lavado final antes de añadir Anticuerpo de detección adicional 100 μl /pocillo) a cada pocillo e incubación durante 1 h a 37 °C. Después de la incubación, Los pocillos se lavaron como se ha descrito. el anticuerpo secundario unido a HRP (rojo 100 μl /pocillo) se añadió a cada pocillo y se incubó durante 30 min a 37 °C. Después de la incubación, los pocillos se lavaron como se ha descrito. TMB Substrate (100 μl /pocillo) se añadió a cada pocillo y la placa se incubó durante 10 min a 37 °C o 30 min a ta como máximo. Stop Solution (100 μl /pocillo) se añadió a cada pocillo al final de la incubación, y las placas se agitaron suavemente durante unos pocos segundos. La absorbancia se leyó a 450 nm en los 30 min posteriores a la adición de Stop Solution en un lector multietiqueta PerkinElmer EnVision Excite con procedimiento de absorbancia o en un lector Molecular Devices SpectraMax³⁸⁴ para la absorbancia. Los datos se analizaron usando un ajuste de cuatro parámetros en Microsoft Excel.

Los resultados del ensayo ELISA con pEGFR Y1068 para los compuestos estudiados se relacionan en la Tabla 2.

Tabla 2

Número de Ejemplo	H1975 Cl_{50} (nM)	PC9 Cl_{50} (nM)	H3255 Cl_{50} (nM)	PC9-DRH Cl_{50} (nM)	A549 Cl_{50} (nM)
1	19	22	19	18	277
2	7	9	2	2	178
3	20	N/D	N/D	8	162
4	52	52	59	N/D	652
5	17	N/D	N/D	8	546
6	1041	N/D	N/D	N/D	10000
7	12	5	4	2	307
8	97	N/D	N/D	37	4479
9	32	N/D	N/D	26	2735
10	846	N/D	N/D	N/D	10000
11	162	N/D	N/D	N/D	2840
12	6	N/D	N/D	10	140
13	40	40	80	25	2442
14	285	N/D	N/D	N/D	10000
15	55	N/D	N/D	N/D	117
16	88	N/D	N/D	91	507
17	468	N/D	N/D	2500	10000
18	32	N/D	N/D	27	4572
19	10	N/D	N/D	25	194
20	11	N/D	N/D	2	119
21	14	8	8	18	181
22	6	N/D	N/D	9	39
23	39	N/D	N/D	N/D	1424

(continuación)

Número de Ejemplo	H1975 CI ₅₀ (nM)	PC9 CI ₅₀ (nM)	H3255 CI ₅₀ (nM)	PC9-DRH CI ₅₀ (nM)	A549 CI ₅₀ (nM)
24	39	N/D	N/D	N/D	1140
25	49	N/D	N/D	6	805
26	25	N/D	N/D	N/D	682
27	29	N/D	N/D	N/D	387
28	48	N/D	N/D	N/D	723
29	35	40	35	61	698
30	82	N/D	N/D	N/D	3855
31	76	N/D	N/D	N/D	1353
32	65	N/D	N/D	N/D	1233
33	18	N/D	N/D	4	324
34	161	N/D	N/D	N/D	2666
35	11	N/D	N/D	N/D	95
36	8	N/D	N/D	9	242
37	391	N/D	N/D	N/D	7607
38	15	N/D	N/D	6	255
39	66	20	N/D	10	2848
40	8	N/D	N/D	5	74
41	64	38	9	3	3040
42	26	N/D	N/D	38	1347
43	74	N/D	N/D	18	1476
44	24	N/D	N/D	7	1152
45	26	7	N/D	3	1907
46	387	31	7	N/D	4192
47	14	N/D	N/D	19	308
48	204	N/D	N/D	N/D	4361
49	21	8	3	2	787
50	26	8	3	34	587
51	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D
52	742	N/D	N/D	6	10000
53	5	2	2	1	160
54	17	16	N/D	4	673

(continuación)

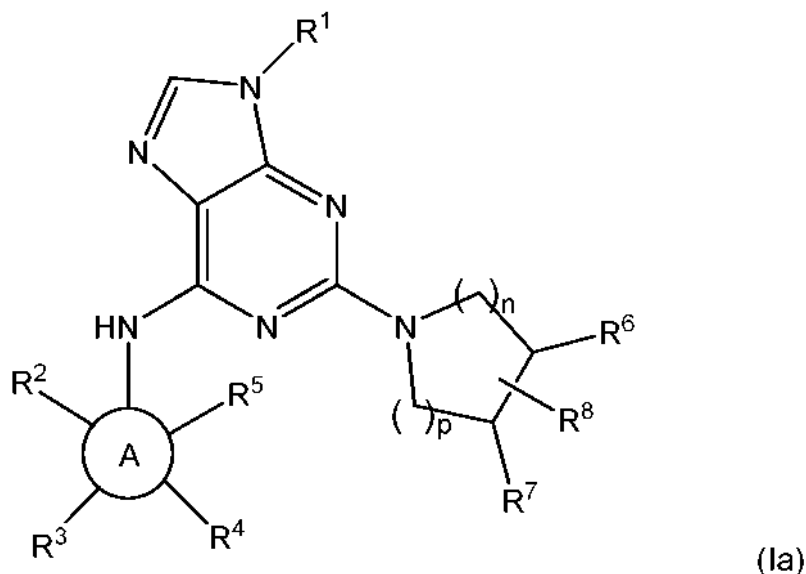
Número de Ejemplo	H1975 Cl ₅₀ (nM)	PC9 Cl ₅₀ (nM)	H3255 Cl ₅₀ (nM)	PC9-DRH Cl ₅₀ (nM)	A549 Cl ₅₀ (nM)
55	9	3	2	3	273
56	108	N/D	N/D	2	504
57	89	N/D	N/D	44	3040
58	58	N/D	N/D	N/D	983
59	162	N/D	N/D	N/D	4047
60	317	N/D	N/D	N/D	1386
61	6138	6651	N/D	2127	10000
62	6	3	1	2	32
63	32	14	N/D	5	551
64	8	N/D	N/D	8	127
65	14	11	N/D	9	1255
66	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D
67	8	N/D	N/D	N/D	90
68	18	N/D	N/D	N/D	707
69	37	N/D	N/D	N/D	712
70	29	N/D	N/D	N/D	609
71	20	N/D	N/D	N/D	167
72	6	2	5	3	142
73	9	N/D	N/D	N/D	92
74	5	N/D	N/D	2	49
75	11	N/D	1	2	64
76	30	N/D	N/D	2	394
77	8	N/D	2	2	83
78	7	N/D	N/D	3	649
79	6	3	3	1	100
80	22	N/D	N/D	10	425
81	19	21	15	8	575
82	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D
83	132	N/D	N/D	N/D	3452
84	15	45	9	3	1198
85	17	104	34	15	647
86	32	N/D	N/D	N/D	1218
87	3	N/D	2	3	64

(continuación)

Número de Ejemplo	H1975 CI₅₀ (nM)	PC9 CI₅₀ (nM)	H3255 CI₅₀ (nM)	PC9-DRH CI₅₀ (nM)	A549 CI₅₀ (nM)
88	6	6	2	1	194
89	N/D	N/D	N/D	3	N/D
90	N/D	N/D	N/D	9	N/D

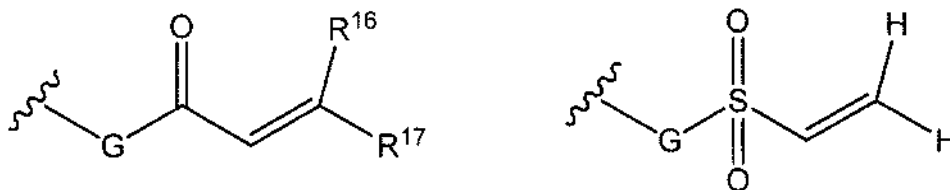
REIVINDICACIONES

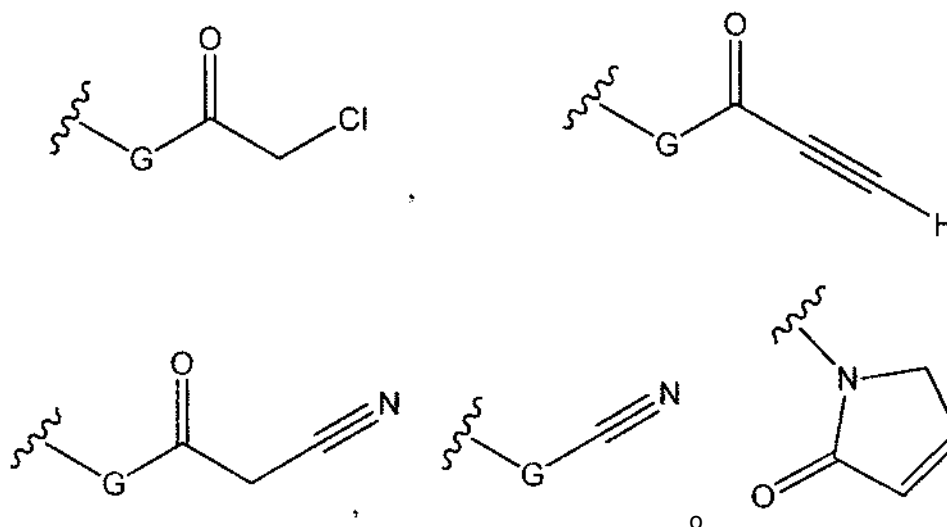
1. Un compuesto de fórmula (Ia):



en la que

- 5 R^1 es alquilo C_{1-6} , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo de 4-6 miembros, o heteroarilo de 4-6 miembros, en la que el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, y alcoxi C_1-C_3 , además en la que el cicloalquilo C_3-C_6 , el heterocicloalquilo de 4-6 miembros, y el heteroarilo de 4-6 miembros están, cada uno de ellos, independiente y opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_3 , hidroxilo, y alcoxi C_1-C_3 ; el anillo A es arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5-12 miembros; cada uno de R^2 y R^5 independientemente está ausente o es, hidrógeno, halógeno, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , $-N(R^{10})(R^{11})$, cicloalquilo C_3-C_5 , o heterocicloalquilo de 4-6 miembros, en la que el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , y $-N(R^{12})(R^{13})$;
- 10 R^3 está ausente o es, hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , o heterocicloalquilo de 3-7 miembros, en la que el alquilo C_{1-6} y el alcoxi C_1-C_6 están, cada uno de ellos, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos R^{14} , y además en la que el cicloalquilo C_3-C_7 y el heterocicloalquilo de 3-7 miembros están, cada uno de ellos, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos R^{15} ;
- 15 R^4 está ausente o es, hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , o cicloalquilo C_3-C_6 , en la que R^2 y R^3 o R^3 y R^4 se pueden combinar para formar un anillo de cicloalquilo C_5-C_7 o un anillo de heterocicloalquilo de 5-7 miembros, además, en la que el anillo de cicloalquilo C_5-C_7 y el anillo de heterocicloalquilo de 5-7 miembros están, cada uno de ellos, independiente y opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos R^{14} ;
- 20 cada uno de R^6 y R^8 independientemente es hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , o cicloalquilo C_3-C_5 , en la que el alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con hidroxilo, difluorometilo, trifluorometilo, alcoxi C_1-C_3 , o cicloalquilo C_3-C_5 ;
- 25 R^7 es





G es $-NR^{18}$;

R^{12} y R^{13} son, cada uno de ellos independientemente, hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;

5 R^{10} y R^{11} son, cada uno de ellos independientemente, hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ; o R^{10} y R^{11} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se pueden combinar para formar un anillo de heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cuando R^{10} y R^{11} son, cada uno de ellos, alquilo C_1-C_3 , en la que el anillo de heterocicloalquilo de 4-7 miembros formado está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos R^{15} ;

10 cada R^{14} es independientemente halógeno, ciano, alquilo C_1-C_3 , hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , $-N(R^{19})(R^{20})$, $-CON(R^{21})(R^{22})$, o heterocicloalquilo de 3-7 miembros, en la que el heterocicloalquilo de 3-7 miembros está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos R^{15} ;

cada R^{15} es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_3 , hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , $-NH_2$, $-NHCH_3$, o $-N(CH_3)_2$;

cada uno de R^{16} y R^{17} son, independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , en la que el alquilo C_1-C_6 está opcionalmente sustituido con $-N(R^{23})(R^{24})$,

15 con la condición de que R^{16} y R^{17} pueden formar un anillo de cicloalquilo C_3-C_5 ;

R^{18} es hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;

cada R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , y R^{24} es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;

n es 0, 1 o 2; y

p es 0, 1 o 2; o

20 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto o sal de la reivindicación 1, en la que R^1 es alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 , en la que el alquilo C_1-C_6 está opcionalmente sustituido con hidroxilo, y además en la que el cicloalquilo C_3-C_6 está opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_3 .

3. El compuesto o sal de la reivindicación 1 o 2, en la que R^1 es metilo, etilo, isopropilo, o terc-butilo.

25 4. El compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que R^2 es hidrógeno, metilo, difluorometilo, o metoxi.

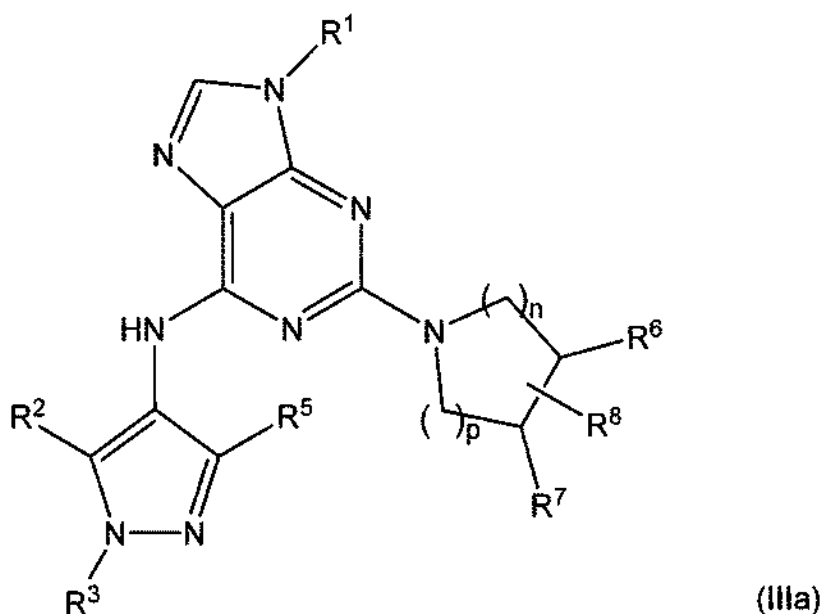
5. El compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que R^5 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , o alcoxi C_1-C_6 .

6. El compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que R^5 es hidrógeno, metilo, o metoxi.

30 7. El compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que R^3 es alquilo C_1-C_6 o heterocicloalquilo de 3-7 miembros, en la que el alquilo C_1-C_6 alquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^{14} , y además en la que el heterocicloalquilo de 3-7 miembros está opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_3 .

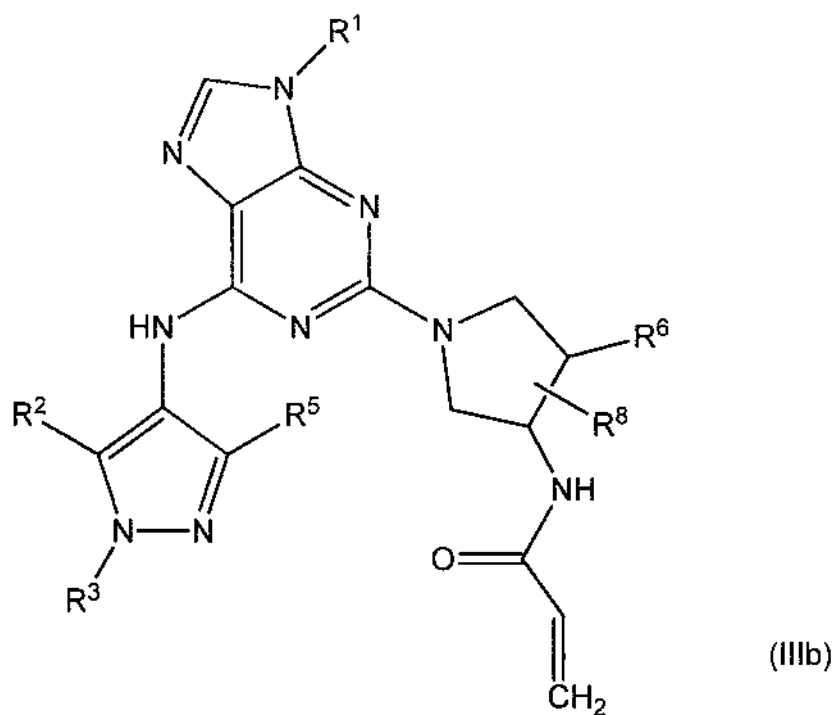
8. El compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que R^3 es metilo.

35 9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 que tiene la fórmula (IIIa):



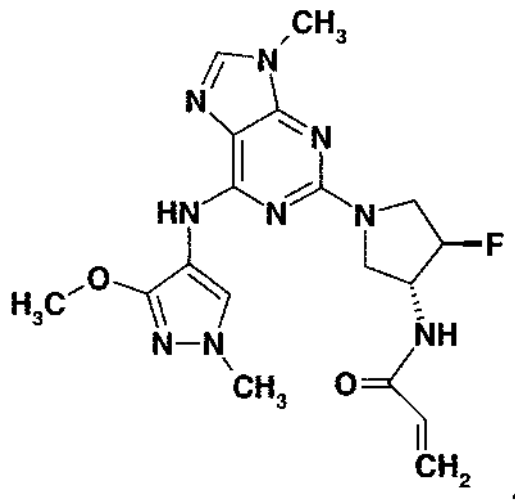
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

- 5 cada uno de R^2 y R^5 independientemente es hidrógeno, halógeno, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , $-N(R^{10})(R^{11})$, cicloalquilo C_3-C_5 , o heterocicloalquilo de 4-6 miembros, en la que el alquilo C_1-C_6 está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , y $-N(R^{12})(R^{13})$, con la condición de que al menos uno de R^2 y R^5 es hidrógeno; y
- 10 R^3 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , o heterocicloalquilo de 3-7 miembros, en la que el alquilo C_1-C_6 y el alcoxi C_1-C_6 están, cada uno de ellos, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos R^{14} , y además en la que el cicloalquilo C_3-C_7 y el heterocicloalquilo de 3-7 miembros están, cada uno de ellos, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos R^{15} .
10. El compuesto o sal de la reivindicación 1 o 9, en la que n es 0.
11. El compuesto o sal de la reivindicación 1 o 9, en la que n es 1.
12. El compuesto o sal de la reivindicación 1 o 9, en la que p es 1.
- 15 13. El compuesto o sal de la reivindicación 1 o 9, en la que n es 1 y p es 1.
14. El compuesto o sal de la reivindicación 1 o 9, en la que cada uno de R^6 y R^8 es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_3 , o alcoxi C_1-C_3 .
15. El compuesto o sal de la reivindicación 1 o 9, en la que R^6 es hidrógeno, flúor, metilo, o metoxi.
16. El compuesto o sal de la reivindicación 1 o 9, en la que R^6 es flúor.
- 20 17. El compuesto o sal de la reivindicación 1 o 9, en la que R^8 es hidrógeno, flúor, o metilo.
18. El compuesto de la reivindicación 9, o una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 17 como dependientes de la reivindicación 9, que tiene la fórmula (IIIb):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

10 21. Una combinación de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un agente antitumoral, para el tratamiento del cáncer.

22. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del crecimiento celular anómalo en un mamífero.