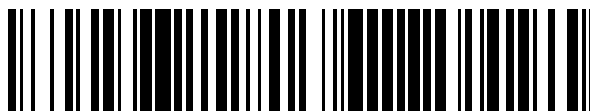


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 717 757**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 487/00 (2006.01)

C07D 403/00 (2006.01)

C07D 403/02 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.01.2015 PCT/CN2015/000054**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.08.2015 WO15113451**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.01.2015 E 15743645 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.01.2019 EP 3099694**

54 Título: **Compuestos**

30 Prioridad:

29.01.2014 WO PCT/CN2014/000140

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

25.06.2019

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY
DEVELOPMENT LIMITED (100.0%)
980 Great West Road, Brentford
Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

**DING, XIAO;
LIU, QIAN;
LONG, KAI;
SANG, YINGXIA;
STASI, LUIGI PIERO;
WAN, ZEHONG;
XU, QIONGFENG y
EDGE, COLIN MICHAEL**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 717 757 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

Compuestos

Solicitud relacionada

5 La presente solicitud reivindica la prioridad de la solicitud PCT internacional núm. PCT/CN2014/000140 presentada el 29 de enero de 2014 en la Oficina de Propiedad Intelectual Estatal de la República Popular China.

Campo de la invención

10 La presente invención se refiere a nuevos compuestos que inhiben la actividad de cinasa LRRK2, a procedimientos para su preparación, composiciones que los contienen y su uso en el tratamiento de enfermedades caracterizadas por actividad de cinasa LRRK2, por ejemplo, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ALS) y enfermedad de Alzheimer.

Antecedentes de la invención

15 La enfermedad de Parkinson (PD) es un trastorno neurodegenerativo caracterizado por degeneración selectiva y muerte celular de neuronas dopaminérgicas en la región de la sustancia negra del cerebro. La enfermedad de Parkinson se consideraba en general esporádica y de etiología desconocida, pero en los últimos 15 años, ha habido un importante desarrollo en la comprensión de la base genética de esta enfermedad y los mecanismos patogénicos asociados. Un área del desarrollo es la comprensión de la proteína cinasa 2 de repetición rica en leucina (LRRK2). Un número de mutaciones con cambio de sentido en el gen de LRRK2 se han asociado fuertemente con enfermedad de Parkinson dominante autosómica en estudios familiares (ver los documentos WO2006068492 y WO2006045392; Trinh and Farrer 2013, Nature Reviews in Neurology 9: 445-454; Paisan-Ruiz et al., 2013, J. Parkinson's Disease 3: 85-103). La mutación G2019S en LRRK2 es la mutación con cambio de sentido más frecuente y se asocia con un fenotipo clínico que se asemeja en gran medida a la enfermedad de Parkinson esporádica. La mutación G2019S en LRRK2 también está presente en aproximadamente 1,5% de los casos de enfermedad de Parkinson esporádica (ver Gilks et al., 2005, Lancet, 365: 415-416). Además de las mutaciones de codificación patogénica conocidas en LRRK2 se han identificado variantes de codificación de aminoácidos adicionales de LRRK2 que también se asocian con riesgo de contraer enfermedad de Parkinson (ver Ross et al., 2011 Lancet Neurology 10: 898-908). Asimismo, estudios de asociación del genoma completo (GWAS) han identificado LRRK2 como un locus de susceptibilidad a la enfermedad de Parkinson, lo que indica que LRRK2 puede también ser relevante a casos de enfermedad de Parkinson esporádica sin mutaciones que causan sustituciones de aminoácidos en la proteína LRRK2. (ver Satake et al., 2009 Nature Genetics 41:1303-1307; Simon-Sanchez et al 2009 Nature Genetics 41: 1308-1312)

30 LRRK2 es miembro de la familia de la proteína ROCO y todos los miembros de esta familia comparten cinco dominios conservados. La mutación patogénica más común G2019S ocurre en el dominio cinasa altamente conservado de LRRK2. Esta mutación confiere un incremento en la actividad de LRRK2 cinasa en ensayos enzimáticos *in vitro* de proteínas LRRK2 recombinantes (ver Jaleel et al., 2007, Biochem J, 405: 307-317) y en proteínas LRRK2 purificadas a partir de células derivadas de pacientes con PD G2019S (ver Dzamko et al., 2010 Biochem. J. 430: 405-413). También se demostró que una mutación patogénica de LRRK2 menos frecuente que confiere sustitución de aminoácidos en un residuo diferente, R1441, eleva la actividad de LRRK2 cinasa reduciendo la tasa de hidrólisis de GTP por el dominio GTPasa de LRRK2 (ver Guo et al., 2007 Exp Cell Res. 313: 3658-3670; West et al., 2007 Hum. Mol. Gen. 16: 223-232). Por consiguiente, las pruebas indican que las actividades de cinasa y GTPasa de LRRK2 son importantes para la patogénesis, y que el dominio de cinasa LRRK2 puede regular la función de LRRK2 general (ver Cookson, 2010 Nat. Rev. Neurosci. 11: 791-797).

45 Existen datos que demuestran que el aumento de la actividad de cinasa LRRK2 se asocia con toxicidad neuronal en modelos de cultivos celulares (ver Smith et al., 2006 Nature Neuroscience 9: 1231-1233) y los compuestos inhibidores de cinasa protegen contra la muerte celular mediada por LRRK2 (ver Lee et al., 2010 Nat. Med. 16: 998-1000).

50 Se ha descubierto que las células madre pluripotentes inducidas (iPSC) derivadas de pacientes con LRRK2 G2019S por enfermedad de Parkinson exhiben defectos en el brote de neuritas y una mayor susceptibilidad a rotenona, que se pueden mitigar o bien por corrección genética de la mutación G2019S o tratamiento de células con inhibidores de moléculas pequeñas de actividad de cinasa LRRK2 (ver Reinhardt et al., 2013 Cell Stem Cell 12: 354-367). El aumento de daño mitocondrial asociado con la mutación LRRK2 G2019S en iPSC también es bloqueado por la corrección genética de la mutación G2019S (ver Sanders et al., 2013 Neurobiol. Dis. 62: 381-386).

55 Otros datos vinculan la función y disfunción de LRRK2 con vías de autofagia-lisosomales (ver Manzoni and Lewis, 2013 Faseb J. 27:3234-3429). Las proteínas LRRK2 confieren defectos en autofagia mediada por chaperonas que impactan negativamente sobre la capacidad de las células de degradar alfa-sinucleína (Orenstein et al., 2013 Nature Neurosci. 16 394-406). En otros modelos celulares, se ha sugerido que los inhibidores de LRRK2 selectivos estimulan la macroautofagia (ver Manzoni et al., 2013 BBA Mol. Cell Res. 1833: 2900-2910). Estos datos sugieren que los inhibidores de moléculas pequeñas de actividad de cinasa LRRK2 pueden tener utilidad en el tratamiento de

enfermedades caracterizadas por defectos en proteostasis celular que resultan de las vías de degradación de autofagia/lisosomales aberrantes, incluidas formas de enfermedad de Parkinson asociadas con mutaciones de GBA (ver Swan and Saunders-Pullman 2013 *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 13: 368), otras alfa-sinucleinopatías, tauopatías, enfermedad de Alzheimer (ver Li et al., 2010 *Neurodegen. Dis.* 7: 265-271) y otras enfermedades neurodegenerativas (ver Nixon 2013 *Nat. Med.* 19: 983-997) y enfermedad de Gaucher (ver Westbroek et al., 2011 *Trends. Mol. Med.* 17: 485-493). Asimismo, también se observaron niveles significativamente elevados de ARNm de LRRK2 en fibroblastos de pacientes con enfermedad de Niemann-Pick tipo C (NPC) en comparación con fibroblastos de sujetos normales, lo que indica que la función de LRRK2 aberrante puede cumplir un rol en trastornos lisosomales (ver Reddy et al., 2006 *PLOS One* 1 (1):e19 doi: 10.1371/journal.pone.0000019 – lo que respalda la información del Conjunto de datos S1). Esta observación sugiere que los inhibidores de LRRK2 pueden tener utilidad en el tratamiento de NPC.

También se ha descrito que la forma mutante G2019S de LRRK2 asociada con PD potencia la fosforilación de Tau asociado a tubulina (ver Kawakami et al., 2012 *PLoS ONE* 7: e30834, doi 10.1371), y se han propuesto modelos de enfermedad en los que LRRK2 actúa en dirección 5' de los efectos patogénicos de Tau y alfa-sinucleína (ver Taymans & Cookson, 2010, *BioEssays* 32: 227-235). Como respaldo a esto, se ha asociado la expresión de LRRK2 con el aumento de agregación de Tau insoluble, e incremento de fosforilación de Tau, en un modelo de ratón transgénico (ver Bailey et al., 2013 *Acta Neuropath.* 126:809-827). Se describe que la expresión excesiva de la proteína mutante patogénica de PD LRRK2 R1441G causa síntomas de enfermedad de Parkinson e hiperfosforilación de Tau en modelos de ratones transgénicos (ver Li, Y. et al. 2009, *Nature Neuroscience* 12: 826-828). Por lo tanto, estos datos sugieren que los inhibidores de LRRK2 de actividad catalítica de cinasa pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades de tauopatía caracterizadas por hiperfosforilación de Tau, tal como enfermedad de granos argirófilos, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva y demencia frontotemporal heredada y parkinsonismo vinculado al cromosoma 17 (FTDP-17) (ver Goedert, M and Jakes, R (2005) *Biochemica et Biophysica Acta* 1739, 240-250). Además, los inhibidores de LRRK2 pueden tener utilidad en el tratamiento de otras enfermedades caracterizadas por niveles disminuidos de dopamina tal como síntomas de abstinencia/relapso asociados con drogadicción (ver Rothman et al., 2008, *Prog. Brain Res.* 172: 385).

Otros estudios también han demostrado que la expresión excesiva de la forma mutante G2019S de LRRK2 confiere defectos en la proliferación y migración celular del neuroprogenitor de la zona subventricular (SVZ) en modelos de ratones transgénicos (ver Winner et al., 2011 *Neurobiol. Dis.* 41: 706-716) y reduce la longitud de las neuritas y los modelos de cultivo celular de ramificación (ver Dachsel et al., 2010 *Parkinsonism & Related Disorders* 16: 650-655). Asimismo, se describió que los agentes que promueven la proliferación y migración celular del neuroprogenitor SVZ también mejoran los desenlaces neurológicos después de una lesión isquémica en modelos de roedores de accidente cerebrovascular (ver Zhang et al., 2010 *J. Neurosci. Res.* 88: 3275-3281). Estos hallazgos sugieren que los compuestos que inhiben la actividad aberrante de LRRK2 pueden tener utilidad para los tratamientos diseñados para estimular la restauración de funciones del SNC después de lesión neuronal, tal como accidente cerebrovascular isquémico, lesión cerebral traumática, lesión de la médula espinal.

También se han identificado mutaciones en LRRK2 clínicamente asociadas con la transición de deterioro cognitivo leve (MCI) a enfermedad de Alzheimer (ver WO2007149798). Estos datos indican que los inhibidores de la actividad de LRRK2 cinasa pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades tales como enfermedad de Alzheimer, otras demencias y trastornos neurodegenerativos relacionados.

La regulación aberrante de proteínas LRRK2 normales también se observa en algunos tejidos de enfermedad y modelos de enfermedad. Los mecanismos normales de control de traducción de LRRK2 por miR-205 son alterados en algunos casos esporádicos de PD, en donde reducciones significativas en los niveles de miR-205 en muestras cerebrales de PD coinciden con niveles elevados de proteína LRRK2 en esas muestras (ver Cho et al., (2013) *Hum. Mol. Gen.* 22: 608-620). Por lo tanto, los inhibidores de LRRK2 se pueden usar en el tratamiento de pacientes con PD esporádico que presentan niveles elevados de proteínas LRRK2 normales.

En un modelo experimental de enfermedad de Parkinson en tífes, se observa una elevación de ARNm de LRRK2 en un modo que se correlaciona con el nivel de discinesia inducida por L-Dopa (ver Hurley, M.J et al., 2007 *Eur. J. Neurosci.* 26: 171-177). Esto sugiere que los inhibidores de LRRK2 pueden ser útiles para mitigar dichas discinesias.

Se han descrito niveles significativamente elevados de ARNm de LRRK2 en muestras de biopsias de pacientes con ALS (ver Shtilbans et al., 2011 *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 12: 250-256) Se sugiere que los niveles elevados de actividad de cinasa LRRK2 pueden ser una función característica de ALS. Por lo tanto, esta observación indicó que el inhibidor de LRRK2 puede ser útil para el tratamiento de ALS.

Existen datos que indican que la actividad de cinasa LRRK2 puede cumplir una función en mediar las respuestas proinflamatorias microgliales (ver Moehle et al., 2012, *J. Neuroscience* 32: 1602-1611). Esta observación sugiere una posible utilidad de los inhibidores de LRRK2 en el tratamiento de mecanismos neuroinflamatorios aberrantes que contribuyen a una gama de enfermedades neurodegenerativas como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, demencia inducida por VIH, esclerosis lateral amiotrófica, accidente cerebrovascular isquémico, lesión cerebral traumática y lesión de la médula espinal. Algunos datos también indican que LRRK2 cumple una función en la regulación de la diferenciación de progenitores neuronales *in vitro* (ver Milosevic, J. et al.,

2009 Mol. Neurodegen. 4: 25). Estos datos sugieren que los inhibidores de LRRK2 pueden ser útiles en la producción de células progenitoras neuronales *in vitro* para aplicación terapéutica consecuente en el tratamiento celular de trastornos del SNC.

5 Se ha descrito que los pacientes con enfermedad de Parkinson que portan la mutación LRRK2 G2019S exhiben mayor frecuencia de cáncer no de piel, incluidos cáncer renal, de mama, pulmón, próstata, además de leucemia mielógena aguda (AML). Dado que hay datos que demuestran que la mutación G2019S en LRRK2 aumenta la actividad catalítica del dominio de cinasa LRRK2, los inhibidores de moléculas pequeñas de LRRK2 pueden tener utilidad en el tratamiento del cáncer, por ejemplo, cáncer de riñón, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de próstata (p. ej., tumores sólidos) y cáncer hematológico (ver. AML; Saunders-Pullman et al., 2010, Movement Disorders, 25:2536-2541; Inzelberg et al., 2012 Neurology 78: 781-786). La ampliación y la expresión excesiva de LRRK2 también se ha descrito en carcinomas papilar renal y de tiroides, en donde la co-operatividad entre LRRK2 y el oncogén MET puede promover el crecimiento y la supervivencia de las células (ver Looyenga et al., 2011 PNAS 108: 1439-1444.)

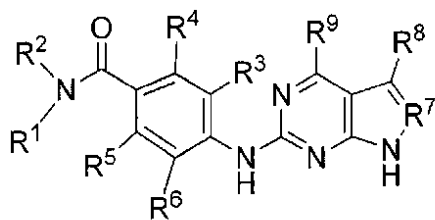
15 Algunos estudios sugirieron la asociación genética de variantes de LRRK2 comunes con susceptibilidad a espondilitis anquilosante (ver Danoy P, et al., 2010. PLoS Genet.; 6(12):e1001195; e infección por lepra. (Ver Zhang FR, et al. 2009, N Engl J Med. 361:2609-18.) Estos hallazgos sugieren que los inhibidores de LRRK2 pueden tener utilidad en el tratamiento de espondilitis anquilosante e infección por lepra.

20 El meta-análisis de los análisis asociados con los tres genomas para la enfermedad de Crohn identificó una serie de locus asociados con la enfermedad, incluido el locus que contiene el gen LRRK2 (ver Barrett et al., 2008, Nature Genetics, 40: 955-962). También han surgido pruebas de que LRRK2 es un gen diana de IFN- γ que puede estar implicado en rutas de señalización relevantes para la patogénesis de la enfermedad de Crohn (ver Gardet et al., 2010, J. Immunology, 185: 5577-5585). Estos hallazgos sugieren que los inhibidores de LRRK2 pueden tener utilidad en el tratamiento de la enfermedad de Crohn.

25 Como gen diana de IFN- γ , LRRK2 cumple también una función en los mecanismos de células T que subyacen a otras enfermedades del sistema inmune tales como esclerosis múltiple y artritis reumatoidea. Asimismo la utilidad potencial de los inhibidores de LRRK2 proviene del hallazgo descrito de que los linfocitos B constituyen una población importante de células que expresan LRRK2 (ver Maekawa et al. 2010, BBRC 392: 431-435). Esto sugiere que los inhibidores de LRRK2 pueden ser eficaces en el tratamiento de enfermedades del sistema inmune para las cuales el agotamiento de células B es o puede ser eficaz, en enfermedades como linfomas, leucemias, esclerosis múltiple (ver Ray et al., 2011 J. Immunol. 230: 109), artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, anemia hemolítica autoinmune, aplasia pura de glóbulos rojos, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), síndrome de Evans, vasculitis, trastornos ampollosos de la piel, diabetes mellitus de tipo 1, síndrome de Sjogren, enfermedad de Devic y miopatías inflamatorias (ver Engel et al., 2011 Pharmacol. Rev. 63: 127-156; Homam et al., 2010 J. Clin. Neuromuscular Disease 12: 91-102). El documento WO2012/143144 describe compuestos 2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina sustituidos como inhibidores de LRRK2.

Compendio de la invención

La presente invención da a conocer, en un primer aspecto, un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable



Fórmula (I)

40 en donde

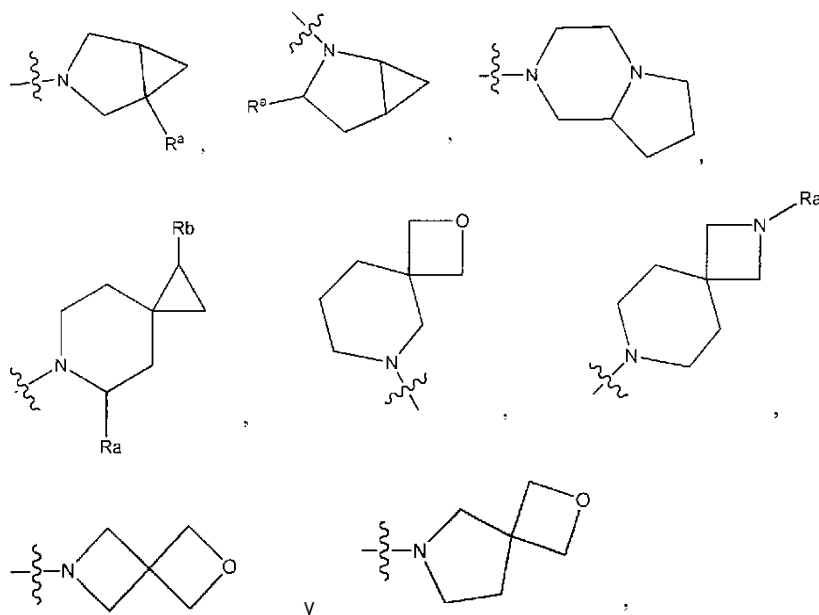
R¹ es H,

R² es alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, o

R¹ y R², junto con el nitrógeno al que están unidos, forman:

45 (1) un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno, en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, -CH₂-OCH₃, halo y piperazin-1-ilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃ en el nitrógeno en la posición 4, o

(2) un sistema de anillos bicíclico seleccionado del grupo que consiste en



5 en donde cada caso de R^a y R^b se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en H, CN, halo, $-CH_2OCH_3$, alcoxi C_{1-3} y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo;

R^3 y R^6 se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, alcoxilo C_{1-3} , $-O$ -haloalquilo C_{1-3} , $-O-CH_2$ -cicloalquilo C_{3-6} , halo y $-NR^xR^y$, en donde R^x y R^y son en cada caso en forma independiente H o alquilo C_{1-3} ;

10 R^4 y R^5 se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, halo, alcoxi C_{1-3} y alquilo C_{1-3} , R^7 es N o CH;

R^8 se selecciona del grupo que consiste en H, CN, haloalquilo C_{1-3} y alquilo C_{1-3} ; y

R^9 se selecciona del grupo que consiste en alcoxilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , $-O$ -haloalquilo C_{1-3} y $-O-CH_2$ -cicloalquilo C_{3-6} .

15 con la salvedad que el compuesto de Fórmula (I) no es N-propil-4-[[4-[3,3,3-tris(fluranil)propil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-il]amino]benzamida.

En otro aspecto de la invención, la invención da a conocer una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 Otro aspecto de la invención da a conocer un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento o la prevención de enfermedad de Parkinson o enfermedad de Alzheimer.

Descripción detallada de la invención

25 Lo precedente y otros aspectos de la presente invención se describirán ahora en más detalle con respecto a la descripción y las metodologías que se dan a conocer en este documento. Se ha de apreciar que la invención se puede realizar en diferentes formas y no debe interpretarse como limitada a las realizaciones expuestas en este documento. En cambio, estas realizaciones se dan a conocer para que la descripción sea exhaustiva y completa, y que transmita plenamente el alcance de la invención a los expertos en la técnica.

30 La terminología utilizada en la descripción de la invención tiene como fin describir realizaciones particulares solamente y no está destinada a limitar la invención. Como se usa en la descripción de las realizaciones de la invención y las reivindicaciones anejas, las formas en singular "un", "una" y "el/la" tienen como fin incluir también las formas en plural, a menos que el contexto indique claramente algo distinto. Además, como se usa en este documento, "y/o" hace referencia y abarca todas y cada una de las combinaciones posibles de uno o más de los artículos mencionados asociados. Se entenderá también que el término "comprende" y/o "que comprende", cuando se utiliza en esta memoria, especifica la presencia de funciones, enteros, operaciones, elementos y/u otros
35 componentes especificados, pero no excluye la presencia o adición de una o más de otras funciones, enteros,

etapas, operaciones, elementos, componentes y/o grupos de estos. En general, la nomenclatura utilizada en este documento y los procedimientos de laboratorio en química orgánica, química medicinal, biología descritos en este documento son aquellos conocidos y comúnmente empleados en la técnica. A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnico-científicos utilizados en esta invención en general tienen el mismo significado que comúnmente entiende el experto en la técnica a la cual pertenece la presente invención. En caso de que haya una pluralidad de definiciones para un término utilizado en este documento, prevalecerán aquellas de esta sección, a menos que se indique algo distinto.

A. Definiciones

10 Tal como se emplea en la presente invención, "alquilo" se refiere a una cadena hidrocarbonada saturada, monovalente que tiene un número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C₁₋₃ se refiere a un grupo alquilo que tiene entre 1 y 3 átomos de carbono. Alquilo C₁₋₅ se refiere a un grupo alquilo que tiene entre 1 y 5 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden ser de cadena lineal o ramificada. En algunas realizaciones, los grupos alquilo ramificados pueden tener una, dos o tres ramas. Los grupos alquilo ilustrativos incluyen, aunque sin limitarse a ello, metilo, metiletilo, etilo, propilo (n-propilo e isopropilo), metilpropilo, butilo (n-butilo, isobutilo y t-butilo), pentilo (n-pentilo, isopentilo y neopentilo), y hexilo.

15 Tal como se emplea en la presente memoria, "alcoxi" hace referencia al grupo -O-alquilo. Por ejemplo, los grupos alcoxilo C₁₋₅ contienen entre 1 y 5 átomos de carbono. Los grupos alcoxilo C₁₋₃ contienen entre 1 y 3 átomos de carbono. Los grupos alcoxi ilustrativos incluyen, aunque sin limitarse a ello, metoxi, etoxi, propoxi, butoxilo y pentiloxi.

20 Tal como se emplea en la presente memoria, "cicloalquilo" se refiere a un anillo hidrocarbonado monocíclico saturado que tiene entre 3 y 10 átomos de carbono. Por ejemplo, cicloalquilo C₃₋₆ contiene entre 3 y 6 átomos de carbono como miembros de anillo en el anillo. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

25 Tal como se emplea en la presente memoria, "halógeno" se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I). "Halo" se refiere a radicales halógeno: fluoro (-F), cloro (-Cl), bromo (-Br) o yodo (-I).

30 Tal como se emplea en la presente memoria, "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se definió anteriormente, que tiene uno o más átomos de halógeno seleccionados entre F, Cl, Br o I, sustituidos en todos o cada uno de los átomos de carbono del grupo alquilo reemplazando átomos de hidrógeno unidos a los átomos de carbono. Por ejemplo, haloalquilo C₁₋₃ se refiere a un grupo alquilo C₁₋₃ sustituido con uno o más átomos de halógeno. En algunas realizaciones, "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más átomos de halógeno seleccionados en forma independiente entre F o Cl. Los grupos haloalquilo ilustrativos incluyen, aunque sin limitarse a ello, clorometilo, bromoetilo, trifluorometilo y diclorometilo.

35 Tal como se emplea en la presente memoria, "anillo heterocíclico que contiene nitrógeno" hace referencia a un anillo monoheterocíclico que contiene nitrógeno de cinco o seis miembros que está saturado y que contienen por lo menos un átomo de nitrógeno. Opcionalmente, el anillo heterocíclico puede contener uno o dos heteroátomos seleccionados cada uno en forma independiente entre O o N. Los ejemplos de anillos heterocíclicos que contienen nitrógeno incluyen, entre otros, morfolina, piperazina, piperidina, oxazolidina, pirrolidina y similares.

40 Tal como se emplea en la presente memoria, "sustituido" en referencia a un grupo indica que uno o más átomos de hidrógeno unido a un átomo miembro (p. ej., átomo de carbono) dentro del grupo se reemplaza con un sustituyente seleccionado del grupo de sustituyentes definidos. Se ha de entender que el término "sustituido" incluye la salvedad implícita de que dicha sustitución de acuerdo con la valencia permitida resulte en un compuesto estable (es decir, uno que no sufra espontáneamente transformación tal como por reordenación, ciclización o eliminación y que sea lo suficientemente robusto como para sobrevivir al aislamiento de una mezcla de reacción). Cuando se indica que un grupo puede contener uno o más sustituyentes, uno o más átomos miembro (según sea apropiado) dentro del grupo pueden sustituirse. Además, un solo átomo miembro dentro del grupo puede estar sustituido con más de un sustituyente siempre y cuando dicha sustitución esté en concordancia con la valencia permitida del átomo. Los sustituyentes ilustrativos incluyen, aunque sin limitarse a ello, alquilo, alcoxilo, halo, haloalquilo, -CH₂OCH₃, OH y heterocicloalquilo (p. ej., piperazinilo). Los sustituyentes adecuados se definen en este documento para cada grupo sustituido u opcionalmente sustituido.

50 Tal como se emplea en la presente memoria, "opcionalmente sustituido" indica que un grupo, tal como alquilo, fenilo, pirazol-4-ilo y alcoxilo puede no estar sustituido, estar sustituido con uno o más sustituyentes como se define.

55 Tal como se emplea en la presente memoria, el término "enfermedad" se refiere a cualquier alteración en el estado del cuerpo o de algunos de los órganos, que interrumpe o altera el desempeño de las funciones y/o causa síntomas tales como malestar, sufrimiento o incluso la muerte de la persona afectada o de aquellos en contacto con una persona. Una enfermedad puede además incluir una afección, dolencia, padecimiento, trastorno, disfunción, queja, interdisposición y/o sufrimiento.

Tal como se emplea en la presente memoria, "tratar", "tratando" o "tratamiento" en referencia a una enfermedad

5 significa: (1) mitigar la enfermedad o una de las manifestaciones biológicas de la enfermedad, (2) interferir con (a) uno o más puntos en la cascada biológica que conduce o que es responsable de la enfermedad o (b) una o más de las manifestaciones biológicas de la enfermedad, (3) mitigar uno o más de los síntomas o efectos asociados con la enfermedad, (4) demorar la progresión de la enfermedad o una o más de las manifestaciones biológicas de la enfermedad, y/o (5) disminuir la probabilidad de gravedad de la enfermedad o de las manifestaciones biológicas de la enfermedad.

Tal como se emplea en la presente memoria, "prevenir", "previniendo" o "prevención" significan la administración profiláctica de un fármaco para reducir la probabilidad del inicio o la demora del inicio de una enfermedad o su manifestación biológica.

10 Tal como se emplea en la presente memoria, "sujeto" significa un sujeto mamífero (p. ej., perro, gato, caballo, vaca, oveja, cabra, mono, etc.), y sujetos humanos incluidos sujetos hombres y mujeres, e incluidos sujetos neonatos, bebés, jóvenes, adolescentes, adultos y ancianos, e incluye también distintas razas y etnias como, entre ellas, blanca, negra, asiática, indioamericana e hispana.

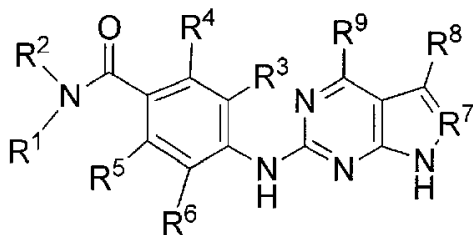
15 Tal como se emplea en la presente memoria, "sal(es) farmacéuticamente aceptable" se refiere a sal(es) que retienen la actividad biológica deseada del compuesto en cuestión y que exhiben efectos toxicológicos indeseados mínimos. Estas sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y la purificación final del compuesto, o por separado sometiendo a reacción el compuesto purificado en su forma de ácido libre o base libre con una base o ácido adecuado, respectivamente.

20 Tal como se emplea en la presente memoria, "cantidad terapéuticamente eficaz" en referencia a un compuesto de la invención u otro agente farmacéuticamente activo significa una cantidad del compuesto suficiente para tratar o prevenir la enfermedad del paciente pero suficientemente baja como para evitar efectos colaterales graves (en una relación beneficio/riesgo razonable) dentro del alcance del criterio médico seguro. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto variará con el compuesto particular seleccionado (p. ej., considerando la potencia, eficacia y semivida del compuesto); la ruta de administración seleccionada; la enfermedad que se esté tratando; la gravedad de la enfermedad que se esté tratando; la edad, talla, peso y enfermedad física del paciente que se esté tratando, los antecedentes médicos del paciente que se ha de tratar; la duración del tratamiento; la naturaleza de la terapia concurrente; el efecto terapéutico deseado; y factores similares, pero el experto en la técnica puede no obstante determinarla en forma habitual.

30 Tal como se emplean en la presente memoria, las expresiones "compuesto(s) de la invención" o "compuesto(s) de la presente invención" significan un compuesto de Fórmula (I), como se definió anteriormente, en cualquier forma, es decir, cualquier forma de sal o no de sal (p. ej., como una forma de ácido o base libre, o como una sal, particularmente una de sus sales farmacéuticamente aceptable) y cualquiera de sus formas (p. ej., incluidas formas no sólidas (p. ej., formas líquidas o semisólidas), y formas sólidas (p. ej., formas amorfas o cristalinas, formas polimorfas específicas, formas solventadas, incluidas formas hidratadas (p. ej., mono-, di- y hemi-hidratos)), y mezclas de diversas formas.

B. Compuestos

La presente invención da a conocer, en un primer aspecto, un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable



Fórmula (I)

40 en donde

R¹ es H,

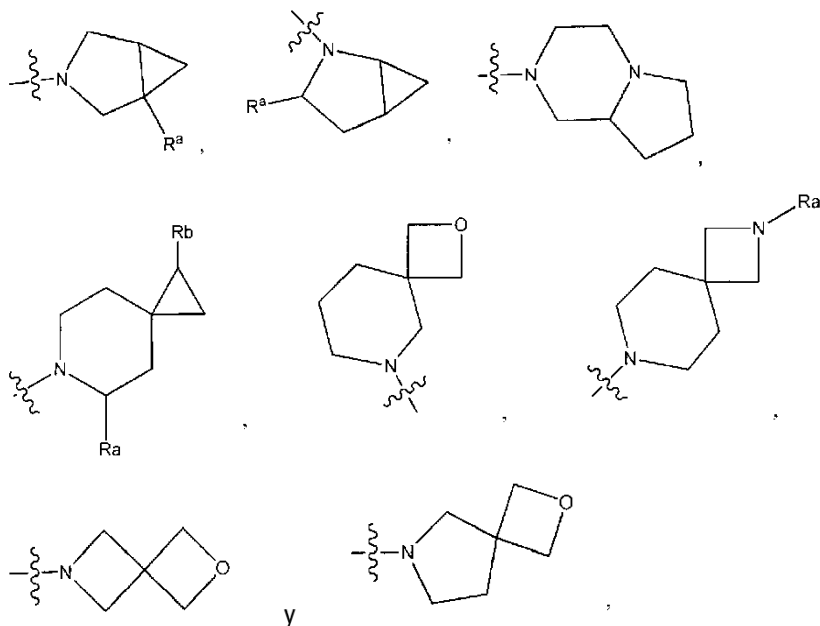
R² es alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, o

R¹ y R², junto con el nitrógeno al que están unidos, forman:

45 (1) un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno, en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, -CH₂-OCH₃, halo

y piperazin-1-ilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃ en el nitrógeno en la posición 4, o

(2) un sistema de anillos bicíclico seleccionado del grupo que consiste en



5

en donde cada caso de R^a y R^b se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en H, CN, halo, -CH₂OCH₃, alcoxilo C₁₋₃ y alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo;

R³ y R⁶ se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, alcoxilo C₁₋₃, -O-haloalquilo C₁₋₃, -O-CH₂-cicloalquilo C₃₋₆ halo y -NR^xR^y, en donde R^x y R^y son cada uno en forma independiente H o alquilo C₁₋₃;

10 R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, halo, alcoxi C₁₋₃ y alquilo C₁₋₃,
R⁷ es N o CH;

R⁸ se selecciona del grupo que consiste en H, CN, haloalquilo C₁₋₃ y alquilo C₁₋₃; y

R⁹ se selecciona del grupo que consiste en alcoxilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, -O-haloalquilo C₁₋₃ y -O-CH₂-cicloalquilo C₃₋₆,

15 con la salvedad que el compuesto de Fórmula (I) no es N-propil-4-[[4-[3,3,3-tris(flúoranyl)propil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-il]amino]benzamida.

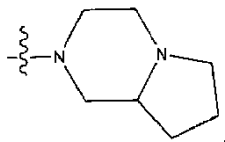
En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R¹ y R², junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno, en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que
20 consiste en alquilo C₁₋₃, -CH₂OCH₃, halo y piperazina opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₃ en el nitrógeno, o sus sales farmacéuticamente aceptables. En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R¹ y R², junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno, en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno
25 seleccionado en forma independiente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃ y halo, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R¹ y R², junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno, en donde el anillo heterocíclico se selecciona entre morfolina, piperazina o piperidina, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes
30 seleccionados cada uno en forma independiente entre alquilo C₁₋₃, o sus sales farmacéuticamente aceptables. Incluso en otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R¹ y R², junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno, en donde el anillo heterocíclico es morfolina opcionalmente sustituida con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado en forma independiente de alquilo C₁₋₃, o sus sales farmacéuticamente aceptables. En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R¹ y R², junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un
35 anillo heterocíclico que contiene nitrógeno, en donde el anillo heterocíclico es morfolinilo sin sustitución, o sus sales farmacéuticamente aceptables. En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R¹ y R², junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno, en

donde el anillo heterocíclico es piperazina opcionalmente sustituida con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno en forma independiente entre alquilo C₁₋₃, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

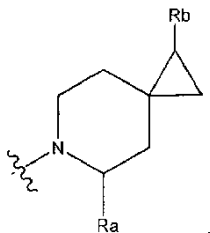
5 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R¹ y R², junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno, en donde el anillo heterocíclico es oxazolidina o pirrolidina, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno en forma independiente entre alquilo C₁₋₃, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R¹ y R², junto con el nitrógeno al que están unidos, forman



10 o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R¹ y R², junto con el nitrógeno al que están unidos, forman



15 en donde cada caso de R^a y R^b se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en H, -CH₂OCH₃, alcoxilo C₁₋₃ y -CH₂OH, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) y a cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, en donde R³ y R⁶ se seleccionan cada uno en forma independiente entre H y alcoxilo C₁₋₃, o sus sales farmacéuticamente aceptables. En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) y a cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, en donde R³ y R⁶ se seleccionan cada uno en forma independiente entre alcoxilo C₁₋₃, y sus sales farmacéuticamente aceptables. En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) y a cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, en donde R³ y R⁶ se seleccionan cada uno en forma independiente entre H y -OCH₃, o sus sales farmacéuticamente aceptables. Incluso en otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) y a cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, en donde R³ y R⁶ son H, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) y a cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, en donde R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno en forma independiente entre H y halo, o sus sales farmacéuticamente aceptables. En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) y a cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, en donde R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno en forma independiente entre H y F, o sus sales farmacéuticamente aceptables. Incluso en otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) y a cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, en donde R⁴ y R⁵ son H, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) y a cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, en donde R⁷ es CH, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

35 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) y a cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, en donde R⁸ se selecciona del grupo que consiste en H, CH₃, CF₃ y CN, o sus sales farmacéuticamente aceptables. En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) y a cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, en donde R⁸ se selecciona del grupo que consiste en H, CH₃ y CN, o sus sales farmacéuticamente aceptables. Incluso en otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) y a cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, en donde R⁸ se selecciona entre H y CN, o sus sales farmacéuticamente aceptables. En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) y a cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, en donde R⁸ es H o sus sales farmacéuticamente aceptables.

40 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) y a cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, en donde R⁹ se selecciona del grupo que consiste en alcoxilo C₁₋₃, y -O-CH₂-cicloalquilo C₃₋₆, o

5 sus sales farmacéuticamente aceptables. En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) y a cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, en donde R⁹ es alcoxilo C₁₋₃, o sus sales farmacéuticamente aceptables. Incluso en otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) y a cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, en donde R⁹ es -OCH₂CH₃, o sus sales farmacéuticamente aceptables. En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) y a cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, en donde R⁹ es -O-CH₂-ciclopropilo, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de uno cualquiera de los Ejemplos E1 a E66, su base libre, un ácido libre o sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable).

10 Además de la forma de base libre o la forma de ácido libre de los compuestos descritos en este documento, la forma de sal de los compuestos está también dentro del alcance de la presente invención. Las sales o las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en este documento se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y la purificación final del compuesto, o por separado sometiendo a reacción el compuesto en su forma de ácido libre o forma de base libre con una base o ácido adecuado, respectivamente. Para revisiones de sales farmacéuticas adecuadas, véanse Berge et al, J. Pharm, Sci., 66, 1-19, 1977; P L Gould, International Journal of Pharmaceutics, 33 (1986), 201-217; y Bighley et al, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Marcel Dekker Inc, Nueva York 1996, volumen 13, página 453-497.

20 En determinadas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden contener un grupo funcional ácido, que es lo suficientemente ácido como para formar sales. Las sales representativas incluyen sales de metal farmacéuticamente aceptables tales como sales de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, aluminio y zinc; carbonatos y bicarbonatos de un catión de metal farmacéuticamente aceptable tal como sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, aluminio y zinc; aminas orgánicas primarias, secundarias y terciarias farmacéuticamente aceptables incluidas aminas alifáticas, aminas aromáticas, diaminas alifáticas e hidroxialquilaminas tales como metilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina y ciclohexilamina.

25 En determinadas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden contener un grupo básico y por lo tanto son capaces de formar sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables por tratamiento con un ácido adecuado. Los ácidos adecuados incluyen ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables y ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables. Estas sales pueden ser cristalinas o amorfas. Las sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables ilustrativas incluyen hidrocloreuro, hidrobromuro, nitrato, metilnitrato, sulfato, bisulfato, sulfamato, fosfato, acetato, hidroxiacetato, fenilacetato, propionato, butirato, isobutirato, valerato, maleato, hidroximaleato, acrilato, fumarato, malato, tartrato, citrato, salicilato, *p*-aminosalicilato, glicolato, lactato, heptanoato, ftalato, oxalato, succinato, benzoato, *o*-acetoxibenzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, mandelato, tanato, formiato, estearato, ascorbato, palmitato, oleato, piruvato, pamoato, malonato, laurato, glutarato, glutamato, estolato, metanosulfonato (mesilato), etanosulfonato (esilato), 2-
35 hidroxietanosulfonato, bencenosulfonato (besilato), *p*-aminobencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato (tosilato) y naftaleno-2-sulfonato. En algunas realizaciones, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen la sal de L-tartrato, etanodisulfonato (edisilato), sulfato, fosfato, *p*-toluenosulfonato (tosilato), hidrocloreuro, metanosulfonato, citrato, fumarato, bencenosulfonato, maleato, hidrobromato, L-lactato, malonato y S-alcanfor-10-sulfonato. En determinadas realizaciones, algunas de estas sales forman solvatos. En determinadas realizaciones, algunas de estas sales son cristalinas.

40 Los compuestos de Fórmula (I), sus sales (p. ej., sales farmacéuticamente aceptables) pueden existir en formas estereoisoméricas (p. ej., contiene uno o más átomos de carbono asimétricos). Los estereoisómeros individuales (enantiómeros y diastereómeros) y las mezclas de estos se incluyen dentro del alcance de la presente invención. La invención también abarca los isómeros individuales de los compuestos de Fórmula (I), sus sales (p. ej., sales farmacéuticamente aceptables) como mezclas con sus isómeros en donde se invierten uno o más centros quirales. Asimismo, se entiende que los compuestos de Fórmula (I), sus sales (p. ej., sales farmacéuticamente aceptables) pueden existir en formas tautoméricas distintas de aquellas que se muestran en la fórmula, y estas también se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Se ha de entender que la presente invención incluye todas las combinaciones y subconjuntos de los grupos particulares anteriormente definidos. El alcance de la presente
50 invención incluye mezclas de estereoisómeros, además de enantiómeros purificados o mezclas enantioméricamente/diastereoméricamente enriquecidas. También se incluyen dentro del alcance de la invención los isómeros individuales de los compuestos de Fórmula (I), sus sales (p. ej., sales farmacéuticamente aceptables), además de cualquiera de sus mezclas total o parcialmente equilibradas. La presente invención incluye también los isómeros individuales de los compuestos de Fórmula (I), sus sales (p. ej., sales farmacéuticamente aceptables) además de mezclas con sus isómeros en donde se invierten uno o más centros quirales. Se ha de entender que la presente invención incluye todas las combinaciones y subconjuntos de los grupos particulares anteriormente definidos. Las diferentes formas isoméricas se pueden separar o resolver unas de otras por métodos convencionales, o cualquier isómero determinado se puede obtener por métodos convencionales o por síntesis estereoespecíficas o asimétricas.

60 La invención también incluye compuestos y sales isotópicamente marcados que son idénticos a los compuestos de Fórmula (I) o sus sales, pero por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una

masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o el número másico más comúnmente hallado en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de Fórmula (I) o sus sales son isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, flúor, tales como ^3H , ^{11}C , ^{14}C y ^{18}F . Dicho compuesto isotópicamente marcado de Fórmula (I) o sus sales son útiles en ensayos de distribución de tejido de sustrato y/o fármacos. Por ejemplo, los isótopos ^{11}C y ^{18}F son útiles en PET (tomografía por emisión de positrones). PET es útil en imágenes de cerebro. Los compuestos isotópicamente marcados de Fórmula (I) y sus sales pueden en general prepararse llevando a cabo los procedimientos descritos a continuación, sustituyendo un reactivo no isotópicamente marcado por un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible. En una realización, los compuestos de Fórmula (I) o sus sales no están isotópicamente marcados.

Ciertos compuestos de Fórmula (I) o sus sales pueden existir en forma sólida o líquida. En el estado sólido, los compuestos de Fórmula (I) o las sales pueden existir en forma cristalina o no cristalina, o como una mezcla de estos. Para compuestos de Fórmula (I) o sales que están en forma cristalina, el experto en la técnica apreciará que pueden formarse solvatos farmacéuticamente aceptables en donde las moléculas de disolvente se incorporan en la matriz cristalina durante la cristalización. Los solvatos pueden comprender disolventes no acuosos tales como etanol, isopropanol, DMSO, ácido acético, etanolamina y acetato de etilo, o pueden comprender agua como el disolvente que se incorpora en la matriz cristalina. Los solvatos en los que el agua es el disolvente que se incorpora en la matriz cristalina típicamente se denominan "hidratos." Los hidratos incluyen hidratos estequiométricos, además de composiciones que contienen cantidades variables de agua. La invención incluye dichos hidratos.

El experto en la técnica apreciará también que determinados compuestos de Fórmula (I), sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables que existen en forma cristalina, incluidos sus diversos solvatos, pueden exhibir polimorfismo (es decir, la capacidad de ocurrir en distintas estructuras cristalinas). Estas formas cristalinas diferentes típicamente se conocen como "polimorfismos". Los polimorfismos tienen la misma composición química pero difieren en empaquetado, disposición geométrica y otras propiedades descriptivas del estado sólido cristalino. Los polimorfismos, por lo tanto, pueden tener propiedades físicas diferentes tales como propiedades de conformación, densidad, dureza, estabilidad y disolución. Los polimorfismos típicamente exhiben distintos puntos de fusión, espectros IR y patrones de difracción de rayos X de polvo, que se pueden utilizar para identificación. El experto en la técnica apreciará que los distintos polimorfismos se pueden producir, por ejemplo, cambiando o ajustando las condiciones de reacción o los reactivos, utilizados en la elaboración del compuesto. Por ejemplo, cambios en temperatura, presión o disolvente pueden resultar en polimorfismos. Además, un polimorfismo puede convertirse espontáneamente a otro bajo determinadas circunstancias. La invención incluye todos esos polimorfismos.

El experto en la técnica apreciará también que la presente invención puede contener distintas formas deuteradas de los compuestos de Fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables. Cada átomo de hidrógeno disponible unido a un átomo de carbono puede reemplazarse en forma independiente con un átomo de deuterio. El experto en la técnica sabrá cómo sintetizar las formas deuteradas de los compuestos de Fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables. Los materiales de partida deuterados comercialmente disponibles se pueden emplear en la preparación de formas deuteradas de los compuestos de Fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden sintetizar usando técnicas convencionales que emplean reactivos deuterados (p. ej., litio aluminio deuterio).

Los compuestos descritos en este documento, sus sales (p. ej., sales farmacéuticamente aceptables), sus formas deuteradas, solvatos o hidratos, pueden existir en una o más formas polimorfas. En consecuencia, en otro aspecto, la invención da a conocer un polimorfismo de un compuesto definido en este documento, sus sales (p. ej., sales farmacéuticamente aceptables), o un polimorfismo de un solvato o hidrato de un compuesto descrito en este documento o una de sus sales (p. ej., sal farmacéuticamente aceptable).

Por consiguiente, un compuesto de la invención incluye un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales, por ejemplo una de sus sales farmacéuticamente aceptable. Los compuestos representativos de la presente invención incluyen los compuestos específicos descritos.

C. Métodos de uso

Los compuestos de Fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables son inhibidores de actividad de cinasa LRRK2 y por lo tanto se cree que tienen uso potencial en el tratamiento o la prevención de enfermedades neurológicas. Las enfermedades neurológicas ilustrativas incluyen, aunque sin limitarse a ello, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, demencia (incluidas demencia con cuerpos de Lewy, demencia vascular, demencia inducida por VIH), esclerosis lateral amiotrófica (ALS), disfunción de la memoria relacionada con la edad, deterioro cognitivo leve, enfermedad de granos argirófilos, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, demencia frontotemporal heredada y parkinsonismo relacionado con el cromosoma 17 (FTDP-17), síntomas de abstinencia/relapso asociado con drogradicción, discinesia inducida por L-dopa, accidente cerebrovascular isquémico, lesión cerebral traumática, lesión de la médula espinal. Otros trastornos incluyen, aunque sin limitarse a ellos, trastornos lisosomales (por ejemplo enfermedad de Niemann-Pick de tipo C, enfermedad de Gaucher), enfermedad de Crohn, cáncer de tiroides, renal (incluido papilar renal), mama, pulmón y próstata, leucemias (incluida leucemia mielógena aguda (AML)), linfomas, leucemias, esclerosis múltiple, artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, anemia hemolítica autoinmune, aplasia pura de glóbulos rojos, púrpura

trombocitopénica idiopática (ITP), síndrome de Evans, vasculitis, trastornos ampollosos de la piel, diabetes mellitus de tipo 1, síndrome de Sjogren, enfermedad de Devic y miopatías inflamatorias.

5 Un aspecto de la invención da a conocer un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable para uso en terapia. En una realización, la invención da a conocer un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento o la prevención de enfermedad de Parkinson. En una realización, la invención da a conocer un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

10 Otro aspecto de la invención da a conocer el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Parkinson. Otro aspecto de la invención da a conocer el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

15 También se describe un método para el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Parkinson, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable. En una realización, el sujeto es un ser humano.

20 En el contexto de la presente invención, tratamiento de enfermedad de Parkinson se refiere al tratamiento de enfermedad de Parkinson esporádica y/o enfermedad de Parkinson familiar. En una realización, la enfermedad de Parkinson familiar incluye a pacientes que expresan cinasa LRRK2 que porta la mutación G2019S o la mutación R1441G. En otra realización, la enfermedad de Parkinson familiar incluye a pacientes que expresan cinasa LRRK2 que porta la mutación G2019S, la mutación N1437H, mutación R1441G, mutación R1441C, mutación R1441H, mutación Y1699C, mutación S1761R o mutación I2020T para la enfermedad de Parkinson. En otra realización, la enfermedad de Parkinson esporádica incluye a pacientes que expresan cinasa LRRK2 que porta la mutación G2019S, mutación N1437H, mutación R1441G, mutación R1441C, mutación R1441H, mutación Y1699C, mutación S1761R o mutación I2020T para la enfermedad de Parkinson. En otra realización, la enfermedad de Parkinson incluye a pacientes que expresan cinasa LRRK2 que porta otras mutaciones codificantes tales como G2385R o polimorfismos de un solo nucleótido no codificantes en el locus LRRK2 que se asocian con enfermedad de Parkinson. En una realización, tratamiento de la enfermedad de Parkinson se refiere al tratamiento de enfermedad de Parkinson familiar que incluye a pacientes que expresan cinasa LRRK2 que porta la mutación G2019S. En otra realización, la enfermedad de Parkinson incluye a pacientes que expresan niveles aberrantemente altos de cinasa LRRK2 normal. El tratamiento de la enfermedad de Parkinson puede ser sintomático o puede ser modificador de la enfermedad. En una realización, tratamiento de la enfermedad de Parkinson se refiere al tratamiento sintomático. En una realización, tratamiento de la enfermedad de Parkinson se refiere al tratamiento modificador de la enfermedad.

35 Los compuestos de la presente invención pueden ser también útiles para tratar a pacientes identificados como susceptibles a progresión a Parkinsonismo severo mediante una o más características sutiles asociadas con la progresión de la enfermedad tales como antecedentes familiares, déficits olfativos, estreñimiento, defectos cognitivos, indicadores de la marcha o biológicos de progresión de la enfermedad obtenidos con tecnologías moleculares, bioquímicas, inmunológicas o de imágenes. En este contexto, el tratamiento puede ser sintomático o modificador de la enfermedad.

40 En el contexto de la presente invención, tratamiento de la enfermedad de Alzheimer se refiere al tratamiento de la enfermedad de Alzheimer esporádica y/o la enfermedad de Alzheimer familiar. El tratamiento de la enfermedad de Alzheimer puede ser sintomático o puede ser modificador de la enfermedad. En una realización, tratamiento de la enfermedad de Alzheimer se refiere al tratamiento sintomático. De modo similar, el tratamiento de demencia (incluidas demencia con cuerpos de Lewy, demencia vascular y demencia inducida por VIH), disfunción de la memoria relacionada con la edad, deterioro cognitivo leve, enfermedad de granos argirófilos, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, demencia frontotemporal heredada y parkinsonismo ligado al cromosoma 17 (FTDP-17), accidente cerebrovascular isquémico, lesión cerebral traumática, lesión de la médula espinal, trastornos lisosomales (por ejemplo enfermedad de Niemann-Pick de tipo C, enfermedad de Gaucher), enfermedad de Crohn, cáncer de tiroides, renal (incluido papilar renal), mama, pulmón y próstata, leucemias (incluida leucemia mielógena aguda (AML)), linfomas, leucemias, esclerosis múltiple, artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, anemia hemolítica autoinmune, aplasia pura de glóbulos rojos, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), síndrome de Evans, vasculitis, trastornos ampollosos de la piel, diabetes mellitus de tipo 1, síndrome de Sjogren, enfermedad de Devic y miopatías inflamatorias pueden ser sintomáticos o modificadores de la enfermedad. En algunas realizaciones, el tratamiento de demencia (incluidas demencia con cuerpos de Lewy, demencia vascular y demencia inducida por VIH), disfunción de la memoria relacionada con la edad, deterioro cognitivo leve, enfermedad de granos argirófilos, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, demencia frontotemporal heredada y parkinsonismo asociado al cromosoma 17 (FTDP-17), accidente cerebrovascular isquémico, lesión cerebral traumática, lesión de la médula espinal, trastornos lisosomales (por ejemplo enfermedad de Niemann-Pick de tipo C, enfermedad de Gaucher), enfermedad de Crohn, cáncer de tiroides, renal (incluido papilar renal), mama, pulmón y próstata, leucemias (incluida leucemia mielógena aguda (AML)), linfomas, leucemias, esclerosis múltiple, artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, anemia hemolítica autoinmune, aplasia pura de glóbulos rojos,

púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), síndrome de Evans, vasculitis, trastornos ampollosos de la piel, diabetes mellitus de tipo 1, síndrome de Sjogren, enfermedad de Devic y miopatías inflamatorias se refiere al tratamiento sintomático.

5 También se describen métodos de tratamiento de espondilitis anquilosante y/o infección por lepra, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano.

En el contexto de la presente invención, tratamiento de síntomas de abstinencia/relapso asociados con drogadicción y discinesia inducida por L-Dopa se refiere al tratamiento sintomático.

10 En otro aspecto, la invención da a conocer un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de los trastornos antes mencionados, por ejemplo enfermedad de Parkinson. En algunas realizaciones, la invención da a conocer un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable para uso en la prevención de enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, de demencia (incluidas demencia con cuerpos de Lewy, demencia vascular y demencia inducida por VIH), disfunción de la memoria relacionada con la edad, deterioro cognitivo leve, enfermedad de granos argirófilos, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, demencia frontotemporal heredada o parkinsonismo ligado al cromosoma 17 (FTDP-17), trastornos lisosomales (p. ej., enfermedad de Niemann-Pick de tipo C, enfermedad de Gaucher) o cáncer renal, de mama, pulmón, próstata, además de leucemia mielógena aguda (AML). En una realización, la invención da a conocer un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable para uso en la prevención de la enfermedad de Parkinson.

También se describe un método para el tratamiento de los trastornos anteriores, por ejemplo enfermedad de Parkinson en mamíferos, incluidos seres humanos, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

25 La invención también da a conocer el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de los trastornos antes mencionados, por ejemplo, enfermedad de Parkinson. La invención también da a conocer el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable en la fabricación de un medicamento para uso en la prevención de la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, de demencia (incluidas demencia con cuerpos de Lewy y demencia vascular), disfunción de la memoria relacionada con la edad, deterioro cognitivo leve, enfermedad de granos argirófilos, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, demencia frontotemporal heredada, parkinsonismo asociado al cromosoma 17 (FTDP-17), o cáncer renal, de mama, pulmón, próstata, además de leucemia mielógena aguda (AML), trastornos lisosomales (por ejemplo, enfermedad de Niemann-Pick de tipo C, enfermedad de Gaucher). En algunas realizaciones, la invención da a conocer el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable en la fabricación de un medicamento para uso en la prevención de la enfermedad de Parkinson.

35 La descripción también da a conocer el uso de inhibidores de LRRK2 en la producción de células progenitoras neuronales *in vitro* para la aplicación terapéutica consecuente en el tratamiento basado en células de trastornos del SNC.

40 La descripción da a conocer además el uso de inhibidores de LRRK2 para estimular la restauración de las funciones del SNC después de una lesión neuronal como, aunque sin limitarse a ello, accidente cerebrovascular isquémico, lesión cerebral traumática y lesión de la médula espinal.

45 La descripción también da a conocer el uso de inhibidores de LRRK2 para tratar mecanismos neuroinflamatorios aberrantes que contribuyen a una gama de enfermedades neurodegenerativas, incluidas enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, demencia inducida por VIH, esclerosis lateral amiotrófica, accidente cerebrovascular isquémico, lesión cerebral traumática y lesión de la médula espinal.

Si un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable están destinados al uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, se pueden utilizar en combinación con medicamentos atribuidos como útiles como tratamientos sintomáticos de la enfermedad de Parkinson. Los ejemplos adecuados de dichos otros agentes terapéuticos incluyen L-dopa, y agonistas de dopamina (p. ej., pramipexol, ropinirol).

50 Si un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable está destinado al uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, se puede usar en combinación con medicamentos aclamados como útiles o bien como tratamientos modificadores de la enfermedad o tratamientos sintomáticos de la enfermedad de Alzheimer. Los ejemplos adecuados de dichos otros agentes terapéuticos pueden ser agentes sintomáticos, por ejemplo aquellos conocidos por modificar la transmisión colinérgica tal como los agonistas de los receptores muscarínicos M1 o moduladores alostéricos, antagonistas muscarínicos M2, inhibidores de acetilcolinesterasa (como tetrahidroaminoacridina, hidrocloreuro de donepezilo y rivastigmina), agonistas de los receptores nicotínicos o moduladores alostéricos (tales como agonistas de $\alpha 7$ o moduladores alostéricos de agonistas de $\alpha 4\beta 2$ o moduladores alostéricos), agonistas de PPAR (como agonistas de PPAR γ), agonistas parciales del receptor de 5-

HT₄, antagonistas del receptor de 5-HT₆ o antagonistas del receptor de 5HT1A y antagonistas o moduladores del receptor de NMDA, o agentes modificadores de enfermedad tales como inhibidores de β o γ -secretasa, estabilizadores mitocondriales, estabilizadores de microtúbulos o moduladores de patología Tau tales como inhibidores de agregación de Tau (p. ej., azul de metileno y REMBER™).

- 5 Si un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable se usa en combinación con otros agentes terapéuticos, el compuesto se puede administrar o bien secuencial o simultáneamente por cualquier ruta conveniente.

La invención también da a conocer, en otro aspecto, una combinación que comprende un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable junto con otro agente o agentes terapéuticos.

- 10 Las combinaciones a las que se hizo referencia en lo precedente pueden convenientemente presentarse para uso en la forma de una formulación farmacéutica y por lo tanto las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se definió anteriormente junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable comprenden otro aspecto de la invención. Los componentes individuales de dichas combinaciones se pueden administrar o bien en forma secuencial o simultánea en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas.
- 15 Si un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable se utiliza en combinación con un segundo agente terapéutico activo contra el mismo estado de enfermedad, la dosis de cada compuesto puede diferir de aquella cuando el compuesto se usa solo. Los expertos en la técnica apreciarán fácilmente las dosis apropiadas.

D. Composición

- 20 Los compuestos de la presente invención se pueden formular en composiciones farmacéuticas antes de la administración a un sujeto. De acuerdo con un aspecto, la invención da a conocer una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. De acuerdo con otro aspecto, la invención da a conocer un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto de Fórmula (I), o sus sales, o sus solvatos, etc., con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 25 Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar en formas de dosis unitarias que contienen una cantidad predeterminada de ingrediente activo por dosis unitaria. Dicha unidad puede contener, por ejemplo, 0,1 mg, 0, 5 mg o 1 mg a 50 mg, 100 mg, 200 mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg o 1 g de un compuesto de la presente invención, dependiendo de la enfermedad que se esté tratando, la ruta de administración y la edad, el peso y el estado del sujeto, o las composiciones farmacéuticas se pueden presentar en formas de dosis unitarias que contienen una cantidad predeterminada del ingrediente activo por dosis unitaria. En otras realizaciones, las composiciones de dosis unitarias son aquellas que contienen una dosis o sub-dosis diaria descrita en este documento, o una fracción adecuada de esta, de un ingrediente activo. Asimismo, dichas composiciones farmacéuticas se pueden preparar por cualquier método conocido por el experto en la técnica.
- 30

- 35 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención dependerá de una serie de factores que incluyen, por ejemplo, la edad y el peso del receptor de destino, la afección precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y la ruta de administración, y en última instancia quedará a criterio del médico que prescriba el medicamento. No obstante, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención para el tratamiento de las enfermedades descritas en la presente invención en general estará en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor por día y más usualmente en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. Por lo tanto, para un mamífero adulto de 70 kg, la cantidad real por día usualmente sería entre 70 y 700 mg y esta cantidad podrá administrarse en una sola dosis por día o en una serie de sub-dosis por día, tal como dos, tres, cuatro, cinco o seis dosis por día. O la dosis se puede administrar en forma intermitente, como día por medio, una vez por semana o una vez por mes. Una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal o solvato, etc., se puede determinar como una proporción de la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I) *per se*. Se contempla que dosis similares serían apropiadas para el tratamiento de otras enfermedades anteriormente mencionadas.
- 40
- 45

- Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener uno o más compuestos de la invención. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas pueden contener más de un compuesto de la invención. Por ejemplo, en algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas pueden contener dos o más compuestos de la invención. Además, las composiciones farmacéuticas pueden opcionalmente comprender también uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales.
- 50

- Tal como se emplea en la presente memoria, "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable implicado en dar forma o consistencia a la composición farmacéutica. Cada excipiente puede ser compatible con los otros ingredientes de la composición farmacéutica cuando se mezclan de forma tal de evitar las interacciones que reducirían sustancialmente la eficacia del compuesto de la invención al administrarse a un sujeto y las interacciones que resultarían en las composiciones farmacéuticas que no sean farmacéuticamente aceptables.
- 55

Los compuestos de la invención y el excipiente o los excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden formular en una forma de presentación adaptada para administración al sujeto por la ruta de administración deseada. Por ejemplo, las formas de presentación incluyen aquellas adaptadas para (1) administración oral (incluida bucal o sublingual) como comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, pastillas, grageas, polvos, jarabes, elixires, suspensiones, disoluciones, emulsiones, sachets y obleas; (2) administración parenteral (incluidas subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica) como disoluciones estériles, suspensiones y polvos para reconstitución; (3) administración transdérmica tal como parches transdérmicos; (4) administración rectal tal como supositorios; (5) inhalación nasal tal como polvos secos, aerosoles, suspensiones y disoluciones; y (6) administración tópica (incluida bucal, sublingual o transdérmica) como cremas, ungüentos, lociones, disoluciones, pastas, pulverizaciones, espumas y geles. Dichas composiciones se pueden preparar por cualquier método conocido en la técnica, por ejemplo asociando un compuesto de Fórmula (I) con el vehículo(s) o excipiente(s).

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; disoluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o batidos comestibles; o emulsiones líquidas aceite en agua o emulsiones líquidas agua en aceite.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados pueden variar dependiendo de la forma de presentación particular. Además, los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados se pueden seleccionar para una función particular que pueda servir en la composición. Por ejemplo, ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden seleccionar por su capacidad de facilitar la producción de formas de presentación uniformes. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden seleccionar por su capacidad de facilitar la producción de formas de presentación estables. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden seleccionar por su capacidad de facilitar el traslado o transporte del compuesto o los compuestos de la invención una vez que se administran al sujeto desde un órgano o una parte del cuerpo. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden seleccionar por su capacidad de mejorar el cumplimiento del paciente.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen los siguientes tipos de excipientes: diluyentes, cargas, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, deslizantes, agentes granulantes, agentes de recubrimiento, agentes humectantes, disolventes, co-disolventes, agentes de suspensión, emulsionantes, edulcorantes, saporíferos, agentes que enmascaran el sabor, colorantes, agentes anti-torta, humectantes, quelantes, plastificantes, agentes que aumentan la viscosidad, antioxidantes, conservantes, estabilizadores, tensioactivos y agentes tampón. El experto en la técnica apreciará que ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden cumplir más de una función y pueden cumplir funciones alternativas dependiendo de cuánto del excipiente esté presente en la formulación y qué otros ingredientes estén presentes en la formulación.

Los expertos en la materia poseen los conocimientos y las habilidades que les permiten seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados en cantidades apropiadas para uso en la invención. Además, existe una serie de recursos disponibles para el experto en la técnica que describen los excipientes farmacéuticamente aceptables y pueden ser útiles para seleccionar los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados. Los ejemplos incluyen Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited) y The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

Las composiciones farmacéuticas de la invención se preparan usando técnicas y métodos conocidos por aquellos con experiencia en la materia. Algunos de los métodos comúnmente utilizados en la técnica se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

En un aspecto, la invención se refiere a una forma de presentación oral sólida tal como un comprimido o una cápsula que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención y un diluyente o una carga. Los diluyentes y las cargas adecuados incluyen lactosa, sacarosa, dextrosa, manitol, sorbitol, almidón (p. ej., almidón de maíz, almidón de patata y almidón pre-gelatinizado), celulosa y sus derivados (p. ej., celulosa microcristalina), sulfato de calcio y fosfato de calcio dibásico. La forma de presentación sólida oral puede además comprender un aglutinante. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón (p. ej., almidón de maíz, almidón de patata y almidón pre-gelatinizado), gelatina, goma arábiga, alginato sódico, ácido alginico, tragacanto, goma guar, povidona y celulosa, y sus derivados (p. ej., celulosa microcristalina). La forma de presentación sólida oral puede además comprender un desintegrante. Los desintegrantes adecuados incluyen crospovidona, glicolato de almidón de sodio, croscarmelosa, ácido alginico y carboximetilcelulosa sódica. La forma de presentación sólida oral puede además comprender un lubricante. Los lubricantes adecuados incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio y talco.

En determinada realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende 0,01 a 1000 mg de uno o más compuestos descritos en este documento o una de sus sales farmacéuticamente aceptable y 0,01 a 5 g de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

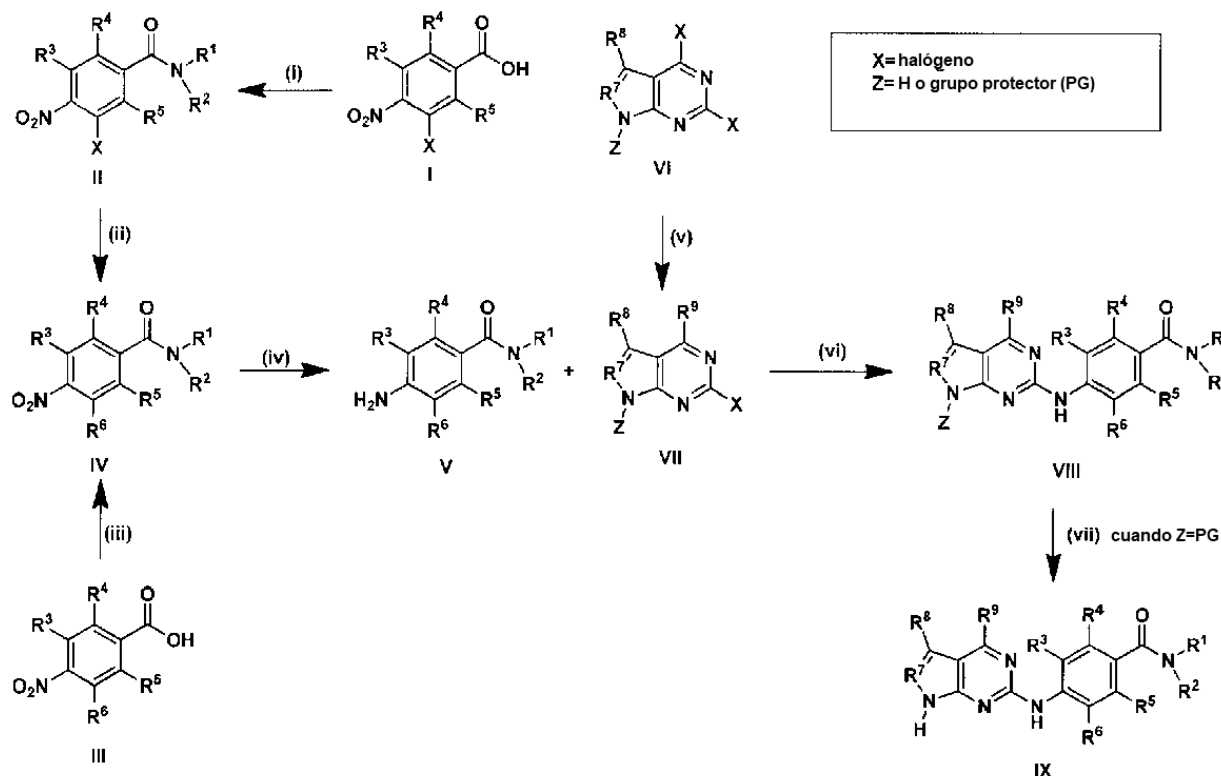
E. Procedimiento para preparar los compuestos

El procedimiento a utilizar en la preparación de los compuestos descritos en este documento depende de los compuestos deseados. Dichos factores como la selección del sustituyente específico y distintas ubicaciones posibles del sustituyente específico cumplen una función en la ruta a seguir en la preparación de los compuestos específicos de la presente invención. Esos factores son fácilmente reconocibles para el experto en la técnica.

En general, los compuestos de la presente invención se pueden preparar por técnicas estándar conocidas y por procedimientos análogos a estas. Los métodos generales para preparar los compuestos de la presente invención se exponen a continuación. Todos los materiales y reactivos de partida descritos en los esquemas experimentales generales que siguen están comercialmente disponibles o se pueden preparar por métodos conocidos para el experto en la técnica. El experto en la técnica apreciará que si un sustituyente descrito en este documento no es compatible con los métodos sintéticos descritos en este documento, el sustituyente podrá protegerse con un grupo protector adecuado que sea estable a las condiciones de reacción. El grupo protector se puede eliminar en cualquier punto adecuado en la secuencia de la reacción para proporcionar un intermedio deseado o un compuesto diana. El experto en la técnica conoce los grupos protectores adecuados y los métodos para proteger y desproteger diferentes sustituyentes usando dichos grupos protectores adecuados; se pueden hallar ejemplos de esto en T. Greene and P. Wuts, *Protecting Groups in Chemical Synthesis* (3era ed.), John Wiley & Sons, NY (1999). En algunos casos, un sustituyente se puede seleccionar concretamente para ser reactivo bajo las condiciones de reacción utilizadas. Bajo estas circunstancias, las condiciones de reacción convierten el sustituyente seleccionado en otro sustituyente que es o bien útil como compuesto intermedio o es un sustituyente deseado en un compuesto diana.

Los Esquemas generales 1-3 proporcionan procedimientos ilustrativos de síntesis para preparar los compuestos de la presente invención.

Esquema general 1



El Esquema general 1 ofrece una síntesis ilustrativa para preparar los compuestos VIII y IX. El grupo protector puede ser cualquier grupo protector adecuado, por ejemplo, 4-metilbenceno-1-sulfonylo (Ts). En el Esquema general 1, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁹ son como se definen en la Fórmula (I) y R⁸ se selecciona del grupo que consiste en H, haloalquilo C₁₋₃ (excepto CF₃) y alquilo C₁₋₃.

Los intermedios II se pueden obtener por reacción de acoplamiento de amino a partir de los intermedios I con las aminas de la etapa (i) en presencia de reactivos de condensación tales como HATU y bases adecuadas tales como DIPEA en disolventes adecuados tales como DMF bajo temperaturas adecuadas como temperatura ambiente. Los intermedios IV se pueden obtener sometiendo a reacción el compuesto II con reactivos adecuados tales como EtOH

5 en la etapa (ii) en presencia de bases adecuadas tales como NaH en disolventes apropiados tales como DMF bajo temperaturas adecuadas como aproximadamente 0°C a 25 °C. Los intermedios **IV** pueden también obtenerse sometiendo a reacción los intermedios **III** con aminas en presencia de reactivos de condensación tales como HATU y bases adecuadas tales como DIPEA en disolventes apropiados tales como DMF bajo temperaturas adecuadas como aproximadamente 0°C a 25 °C en la etapa (iii).

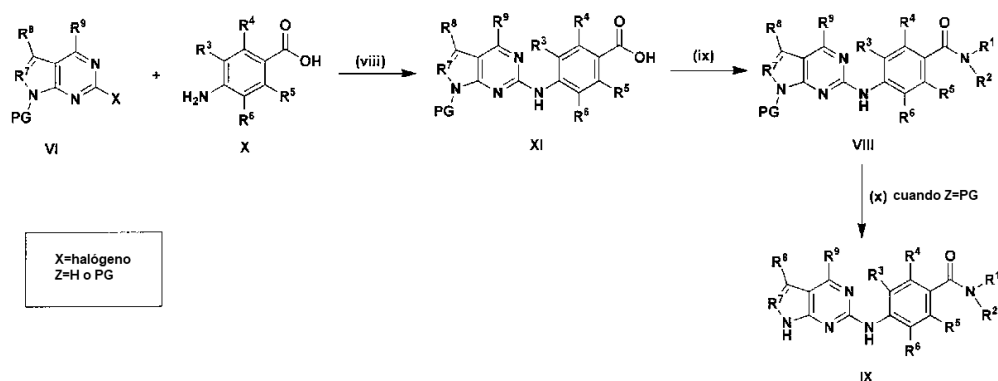
Los compuestos amino **V** se pueden obtener sometiendo a reacción los intermedios **IV** con reactivos reductores adecuados tales como hidrógeno en presencia de catalizadores adecuados tales como Pd/C en disolventes polares tales como MeOH a temperaturas apropiadas como aproximadamente 25 °C a 80 °C en la etapa (iv).

10 La etapa (v) se puede llevar a cabo sometiendo a reacción los intermedios **VI** con alcoxi de sodio en presencia de disolventes polares adecuados tales como EtOH bajo temperaturas adecuadas como aproximadamente 70 °C a 90°C para dar los intermedios **VII**.

15 La etapa (vi) puede ser una reacción de acoplamiento Buchwald sometiendo a reacción los intermedios **VII** con los intermedios **V** usando catalizadores de paladio apropiados tales como Pd₂(dba)₃ en presencia de bases adecuadas tales como K₂CO₃ y ligandos adecuados tales como xantphos en disolventes apropiados tales como 1,4-dioxano bajo temperaturas adecuadas como aproximadamente 90°C a 120°C para dar el compuesto **VIII**.

Si Z=PG, el compuesto **IX** podría obtenerse sometiendo a reacción el compuesto **VIII** con bases adecuadas tales como NaOH en disolventes adecuados tales como isopropanol a temperaturas adecuadas como 25°C a 60 °C en la etapa (viii).

Esquema general 2

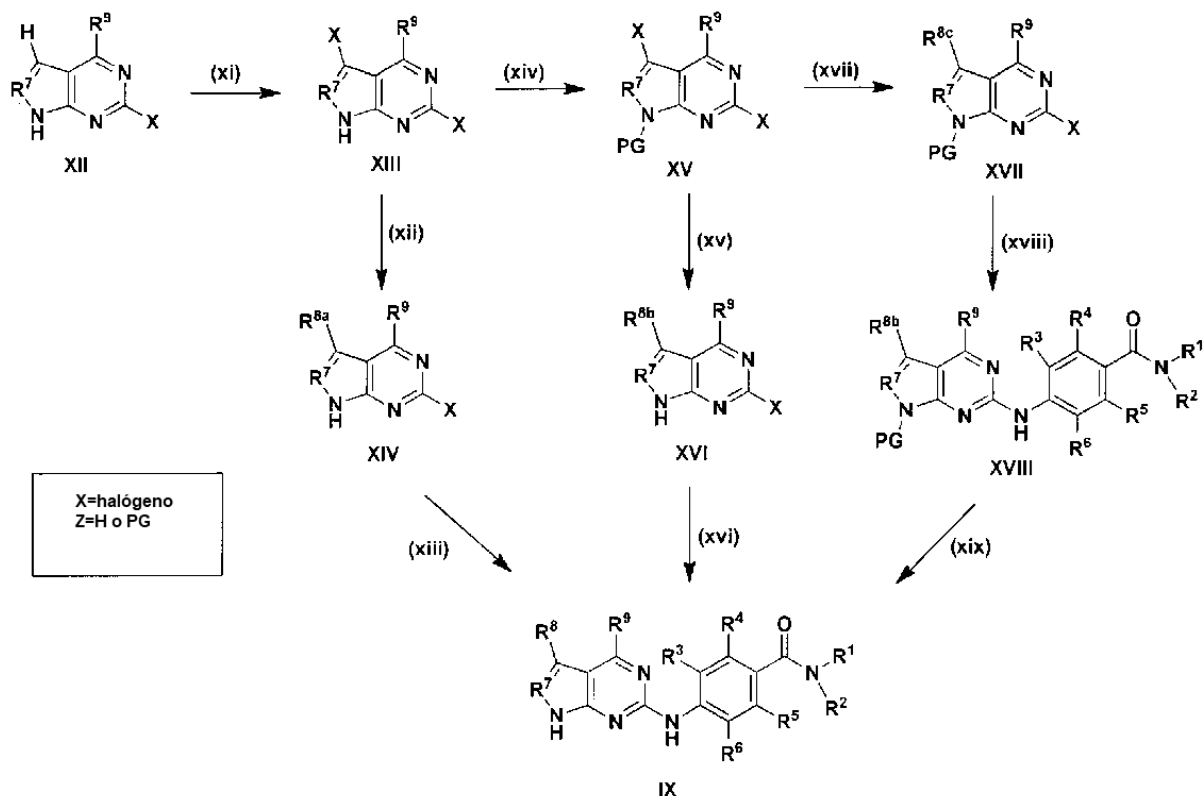


20 El Esquema general 2 proporciona una síntesis ilustrativa para preparar los compuestos **VIII** y **IX**. El grupo protector puede ser cualquier grupo protector adecuado, por ejemplo, 4-metilbenceno-1-sulfonilo (Ts). En el Esquema general 2, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁹ son como se definen en la Fórmula (I) y R⁸ se selecciona del grupo que consiste en H, haloalquilo C₁₋₃ (excepto CF₃) y alquilo C₁₋₃.

25 Los intermedios **XI** se pueden obtener por reacción de acoplamiento Buchwald entre los intermedios **VI** con los intermedios **X** en la etapa (viii) usando catalizadores de paladio apropiados tales como PdCl₂(dppf) en presencia de bases apropiadas tales como K₂CO₃ y ligandos apropiados tales como X-Phos en disolventes apropiados tales como 2-butanol bajo temperaturas adecuadas como aproximadamente 90°C a 120°C.

30 Los intermedios **VIII** se pueden obtener en la Etapa (ix) sometiendo a reacción los intermedios **XI** con aminas en presencia de reactivos de condensación tales como HATU y bases adecuadas tales como DIPEA en disolventes apropiados tales como DMF bajo temperaturas adecuadas como aproximadamente 0°C a 25°C. Si Z=PG, el compuesto **IX** se puede obtener sometiendo a reacción el compuesto **VIII** con bases adecuadas tales como NaOH en disolventes adecuados tales como isopropanol a temperaturas adecuadas como aproximadamente 25°C a 60°C en la etapa (viii).

Esquema general 3



El Esquema general 3 proporciona otra síntesis ilustrativa para preparar los compuestos **IX**. El grupo protector puede ser cualquier grupo protector adecuado, por ejemplo, 4-metilbenceno-1-sulfonylo (Ts). En el Esquema general I, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son como se definen en la Fórmula (I).

5 Los intermedios **XIII** se pueden obtener en la Etapa (xi) sometiendo a reacción los intermedios **XII** con reactivos adecuados tales como NIS en disolventes adecuados tales como DMF a temperaturas adecuadas como aproximadamente 25°C a 60°C.

La etapa (xii) puede ser una reacción de acoplamiento cruzado entre los intermedios **XIII** y reactivos adecuados tales como cianuro de cobre (I) en disolventes adecuados bajo temperaturas adecuadas como aproximadamente 90°C a 130°C para dar los intermedios **XIV**, que se pueden someter a reacción con los intermedios **V** en la etapa (xiii) usando catalizadores de paladio apropiados tales como Pd₂(dba)₃ en presencia de bases adecuadas tales como K₂CO₃ y ligandos adecuados tales como X-phos en disolventes apropiados tales como 2-butanol bajo temperaturas adecuadas como aproximadamente 90°C a 120°C para dar los compuestos **IX**.

15 Los intermedios **XV** se pueden obtener en la etapa (xiv) sometiendo a reacción los intermedios **XIII** con reactivos adecuados tales como TsCl en presencia de bases adecuadas tales como NaH en disolventes apropiados tales como DMF bajo temperaturas adecuadas como aproximadamente 0°C a 25°C. La etapa (xv) puede ser una reacción de acoplamiento cruzado sometiendo a reacción los intermedios **XV** con reactivos adecuados tales como 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)-acetato en presencia de catalizadores de cobre adecuados tales como CuI en disolventes apropiados en temperaturas adecuadas tales como aproximadamente 80°C a 120°C para dar los intermedios **XVI**, que se pueden someter a reacción con los intermedios **V** en la etapa (xvi) usando catalizadores de paladio apropiados como Pd₂(dba)₃ en presencia de bases adecuadas tales como K₂CO₃ y ligandos adecuados tales como X-Phos en disolventes apropiados tales como 2-butanol bajo temperaturas adecuadas como aproximadamente 90°C a 120°C para dar los compuestos **IX**.

25 La etapa (xvii) puede ser una reacción de acoplamiento Suzuki en donde se someten a reacción los intermedios **XV** con un ácido borónico o éster adecuado usando catalizadores de paladio apropiados tales como Pd(PPh₃)₄ en presencia de bases apropiadas como Na₂CO₃ en disolventes apropiados como 1,4-dioxano bajo temperaturas adecuadas como aproximadamente 80°C a 120°C para dar los intermedios **XVII**, que se pueden someter a reacción con los intermedios **V** en la etapa (xviii) usando catalizadores de paladio apropiados tales como Pd₂(dba)₃ en presencia de bases apropiadas tales como K₂CO₃ y ligandos apropiados en disolventes apropiados bajo temperaturas adecuadas como aproximadamente 90°C a 120°C para dar los intermedios **XVIII**.

30 Los compuestos **IX** se pueden obtener sometiendo a reacción los intermedios **XVIII** con bases adecuadas tales

como NaOH en disolventes adecuados tales como metanol a temperaturas adecuadas como aproximadamente 25°C a 60°C en la etapa (xix).

5 El material y los reactivos de partida descritos en los esquemas anteriores o bien se comercializan o se pueden preparar fácilmente a partir de compuestos comerciales usando procedimientos conocidos para el experto en la materia.

Ejemplos

Procedimientos experimentales generales

10 Las siguientes descripciones y ejemplos ilustran la invención. Estos ejemplos no tienen como fin limitar el alcance de la presente invención, sino que ofrecen lineamientos al químico experto para preparar y usar los compuestos, composiciones y métodos de la presente invención. Si bien se describen realizaciones particulares de la presente invención, el químico experto apreciará que se pueden efectuar diversos cambios y modificaciones sin desviarse del alcance de la invención.

15 El calentamiento de las mezclas de reacción con irradiaciones de microondas se llevó a cabo en un microondas Smith Creator (adquirido de Personal Chemistry, Forboro/MA, ahora propiedad de Biotage), Emrys Optimizer (adquirido de Personal Chemistry) o Explorer (provisto por CEM Discover, Matthews/NC).

Se pueden emplear técnicas convencionales en este documento para tratar la reacción y purificar los productos de los Ejemplos.

20 Las referencias en los Ejemplos que siguen con respecto al secado de capas orgánicas o fases pueden referirse al secado de la disolución sobre sulfato de magnesio o sulfato de sodio y a separación por filtración del agente de secado de acuerdo con técnicas convencionales. Los productos pueden en general obtenerse eliminando el disolvente por evaporación a presión reducida.

25 La purificación de los compuestos en los ejemplos se puede llevar a cabo por métodos convencionales tales como cromatografía y/o re-cristalización utilizando disolventes adecuados. El experto en la técnica conoce los métodos cromatográficos e incluyen, p. ej., cromatografía en columna, cromatografía ultrarrápida, HPLC (cromatografía de líquidos de alto rendimiento) y MDAP (preparación automática dirigida a masas, también denominada purificación por LCMS dirigida a masas). MDAP se describe, p. ej., en W. Goetzinger et al, Int. J. Mass Spectrom., 2004, 238, 153-162.

30 Se usaron placas de capas delgadas Analtech Silica Gel GF y E. Merck Silica Gel 60 F-254 para cromatografía en capa delgada. Se llevaron a cabo cromatografía por gravedad y ultrarrápida en gel de sílice E. Merck Kieselgel 60 (malla 230-400). Se llevó a cabo HPLC preparativa usando un Sistema Preparativo Gilson que usa una columna de fase inversa Luna 5u C18(2) 100A eluyendo con un gradiente 10-80 (0,1%TFA en acetonitrilo/0,1% TFA acuoso) o un gradiente de 10-80 (acetonitrilo/agua). El sistema CombiFlash utilizado para purificación en esta aplicación se adquirió de Isco, Inc. La purificación CombiFlash se llevó a cabo usando una columna SiO₂ pre-empaquetada, un detector con una longitud de onda UV a 254 nm y disolventes mixtos.

35 Los términos "CombiFlash", "Biotage®", "Biotage 75" y "Biotage SP4®" cuando se usan en este documento se refieren a sistemas de purificación automáticos comerciales que utilizan cartuchos de gel de sílice pre-empaquetados.

40 Los compuestos finales se caracterizaron con LCMS (las condiciones se mencionan a continuación) o RMN. Los espectros de ¹H NMR se registraron usando un espectrómetro Bruker Avance 400MHz. CDCl₃ es deuteriocloroformo, DMSO-*d*₆ es hexadeuteriodimetilsulfóxido y CD₃OD (o MeOD) es tetradeuteriometanol. Los desplazamientos químicos se indican en partes por millón (ppm) campo abajo del estándar interno de tetrametilsilano (TMS) o el disolvente de RMN. Las abreviaturas para los datos de RMN son las siguientes: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuadruplete, m = multiplete, dd = doble de dobletes, dt = doble de tripletes, app = aparente, br = ancho. *J* indica la constante de acoplamiento de RMN medida en Hertz. Los espectros de masas se tomaron en instrumentos usando técnicas de ionización por electropulverización (ES). Todas las temperaturas se indican en grados Celsius. Todas las demás abreviaturas se describen en la Guía de Estilo de ACS (American Chemical Society, Washington, DC, 1986).

La estereoquímica absoluta se puede determinar por métodos conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo, rayos X o dicroísmo circular vibracional (VCD).

50 En los procedimientos que siguen, después de cada material de partida, por lo general se hace referencia a un intermedio. Esto tiene como fin solamente ayudar al químico experto. El material de partida puede no necesariamente haber sido preparado a partir del lote al que se hace referencia.

Condiciones de LCMS:

Condición 1:

Fase móvil: agua que contiene 0,05 % TFA / 0,05% acetonitrilo

Columna: Agilent SB-C18 4,6 x 30 mm-1,8 micrómetros

5 Detección: Detector de MS y matriz de fotodiodos (PDA)

Condición 2:

Fase móvil: agua que contiene 10 mmol NH₄HCO₃ / acetonitrilo

Columna: XBridge™ C18 4,6 x 50 mm-3,5 micrómetros

Detección: Detector de MS y matriz de fotodiodos (PDA)

10 Condiciones MDAP:

1) Condiciones ácidas:

Instrumento: Waters instrument

Columna: Columna Sunfire Prep C18 (5 µm, 19 x 50 mm)

Fase móvil: agua que contiene 0,05% TFA / acetonitrilo.

15 2) Condiciones básicas:

Instrumento: Waters instrument

Columna: Columna Xbridge Prep C18 (5 µm, 19 x 50 mm)

Fase móvil: agua que contiene 0,04% amoníaco/ acetonitrilo.

Condiciones HPLC prep

20 Instrumento: Waters instrument

Columna: Columna Xbridge Prep C18 OBD (10 µm, 19 x 250 mm)

Fase móvil: agua que contiene 0,08% amoníaco/ acetonitrilo.

Abreviaturas y fuentes de recursos

A continuación se usan las siguientes abreviaturas y recursos:

25 Ac. - Acuoso

Boc₂O – Dicarbonato de di-*terc*-butilo

DCM - Diclorometano;

DEA- Dietanolamina

DIPEA - *N,N*-Diisopropiletilamina

30 DMA - *N,N*-dimetilacetamida

DMF - Dimetilformamida;

DMSO - Dimetil sulfóxido

EA – Acetato de etilo;

EDC – Hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

35 EtOH - etanol

EtOAc – Acetato de etilo

HATU – Hexafluorofosfato de 2-(1*H*-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uranio

HOBT - Hidroxibenzotriazol

NIS - *N*-Yodosuccinimida

TEA - Trietilamina

TFA – Ácido trifluoroacético

5 TFAA – Anhídrido trifluoroacético

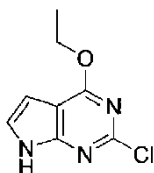
THF - Tetrahidrofurano;

TsCl- Cloruro de 4-toluenosulfonilo

PE- Éter de petróleo;

Descripción D1

10 2-cloro-4-etoxi-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidina (D1)



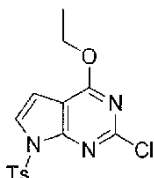
15 Una mezcla de 2,4-dicloro-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidina (13 g, 69,1 mmol), etóxido sódico (5,65 g, 83 mmol) y etanol (100 ml) se calentó durante la noche a 90 °C. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se añadió agua (500 ml). El sólido formado se filtró y se secó para dar el compuesto del título **D1** (10,0 g, 50,6 mmol, 73,2 % rendimiento) en la forma de un sólido blanco.

LCMS: 198 [M+1]⁺. t_R=1,348. (condición 2 de LCMS)

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,23 (br. s., 1H), 7,38 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 4,51 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,39 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Descripción D2

20 2-cloro-4-etoxi-7-tosil-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidina (D2)

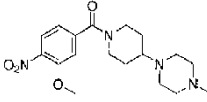
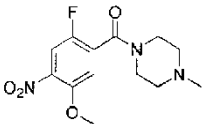
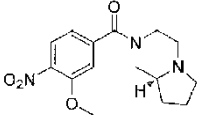
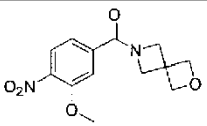
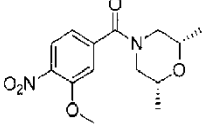
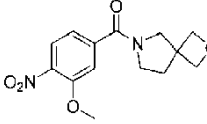


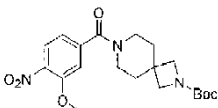
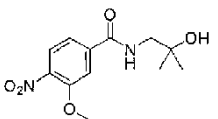
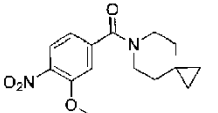
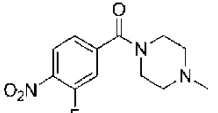
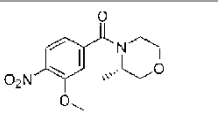
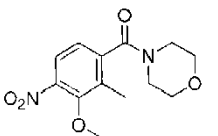
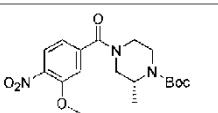
25 A una disolución de 2-cloro-4-etoxi-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidina (que se puede preparar de acuerdo con D1) (8 g, 40,5 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió hidruro de sodio (1,619 g, 40,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min a temperatura ambiente. Luego a esta mezcla se le añadió cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (7,72 g, 40,5 mmol) y la reacción se dejó agitar durante otra hora a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua (450 ml) y se filtró. El sólido filtrado se lavó con agua (90 ml) y se secó para dar el compuesto del título **D2** (10 g, 26,2 mmol, 64,6 % rendimiento) en la forma de un sólido blanco.

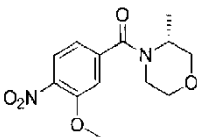
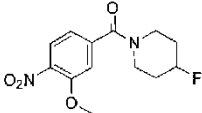
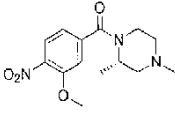
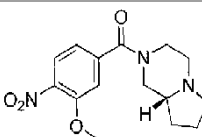
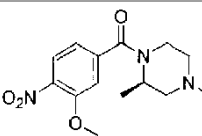
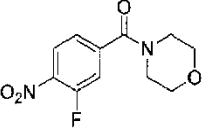
LCMS: 352 [M+H]⁺. t_R=1,871. (condición LCMS 2)

Procedimiento general 1 para la reacción de acoplamiento de amino para D3-D21

30 Una mezcla de ácidos (1,0 eq), amina (1,0 eq), DIPEA (1,2 eq) y HATU (1,2 eq) en DMF (2 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y los volátiles se eliminaron al vacío. El residuo se evaporó dos veces con DCM, se trituroó con éter y eventualmente se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE: EA =1:2) para dar los productos deseados **D3-D21**.

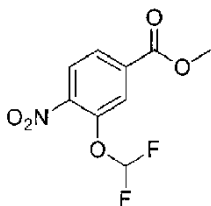
	Estructura/Nombre	Ácido (material de partida)	Amina (material de partida)	[M+H] ⁺	Rendimiento
D3	 <p>(3-metoxi-4-nitrofenil)(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)metanona</p>	ácido 3-metoxi-4-nitrobenzoico	1-metil-4-(piperidin-4-il)piperazina	333	98%
D4	 <p>(2-fluoro-5-metoxi-4-nitrofenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona</p>	ácido 2-fluoro-5-metoxi-4-nitrobenzoico	1-metilpiperazina	298	73%
D5	 <p>(S)-(hexahidropirroló [1,2-a]pirazin-2(1H)-il)(3-metoxi-4-nitrofenil)metanona</p>	ácido 3-metoxi-4-nitrobenzoico	(S)-octahidropirroló [1,2-a]pirazina	306	81%
D6	 <p>(3-metoxi-4-nitrofenil)(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metanona</p>	3-metoxi-4-nitrobenzoico	2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano	279	65%
D7	 <p>((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)(3-metoxi-4-nitrofenil)metanona</p>	ácido 3-metoxi-4-nitrobenzoico	(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina	295	76%
D8	 <p>(3-metoxi-4-nitrofenil)(2-oxa-6-azaespiro[3.4]octan-6-il)metanona</p>	ácido 3-metoxi-4-nitrobenzoico y	2-oxa-6-azaespiro[3.4]octano	293	65%

	Estructura/Nombre	Ácido (material de partida)	Amina (material de partida)	[M+H] ⁺	Rendimiento
D9	 <p>7-(3-metoxi-4-nitrobenzoil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de <i>terc</i>-butilo</p>	ácido 3-metoxi-4-nitrobenzoico	2,7-diazaespiro [3.5] nonano-2-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	406	86%
D10	 <p>N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-metoxi-4-nitrobenzamida</p>	ácido 3-metoxi-4-nitrobenzoico	1-amino-2-metilpropan-2-ol	269	65%
D11	 <p>(3-metoxi-4-nitrofenil)(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)metanona</p>	ácido 3-metoxi-4-nitrobenzoico	6-azaespiro[2.5]-octano	291	24%
D12	 <p>(3-fluoro-4-nitrofenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona</p>	ácido 3-fluoro-4-nitrobenzoico	1-metilpiperazina	268	59%
D13	 <p>(S)-(3-metoxi-4-nitrofenil)(3-metilmorfolino)metanona</p>	ácido 3-metoxi-4-nitrobenzoico y	(S)-3-metilmorfolina	281	54%
D14	 <p>(3-metoxi-2-metil-4-nitrofenil)(morfolino)metanona</p>	ácido 3-metoxi-2-metil-4-nitrobenzoico	morfolina	281	67%
D15	 <p>4-(3-metoxi-4-nitrobenzoil)-2-metil piperazina-1-carboxilato de (<i>R</i>)-<i>terc</i>-butilo</p>	ácido 3-metoxi-4-nitrobenzoico	2-metil piperazina-1-carboxilato de (<i>R</i>)- <i>terc</i> -butilo	382	68%

	Estructura/Nombre	Ácido (material de partida)	Amina (material de partida)	[M+H] ⁺	Rendimiento
D16	 <p>(R)-(3-m etoxi-4-nitrofenil)(3-metilmorfolino)metanona</p>	ácido 3-metoxi-4-nitrobenzoico	(R)-3-metilmorfolina	281	84%
D17	 <p>(4-fluoropiperidin-1-il)(3-metoxi-4-nitrofenil)metanona</p>	ácido 3-metoxi-4-nitrobenzoico	4-fluoropiperidina	283	82%
D18	 <p>(S)-(2,4-dimetilpiperazin-1-il)(3-metoxi-4-nitrofenil)metanona</p>	ácido 3-metoxi-4-nitrobenzoico	(S)-1,3-dimetilpiperazina	294	51%
D19	 <p>(R)-(hexahidropirrolo [1,2-a]pirazin-2(1H)-il)(3-metoxi-4-nitrofenil)metanona</p>	ácido 3-metoxi-4-nitrobenzoico	(R)-octahidropirrolo-[1,2-a]pirazina	306	48%
D20	 <p>(R)-(2,4-dimetilpiperazin-1-il)(3-metoxi-4-nitrofenil)metanona</p>	ácido 3-metoxi-4-nitrobenzoico	(R)-1,3-dimetilpiperazina	294	45%
D21	 <p>(3-fluoro-4-nitrofenil)(morfolino)metanona</p>	ácido 3-fluoro-4-nitrobenzoico	morfolina	255	82%

Descripción D22

3-(difluorometoxi)-4-nitrobenzoato de metilo (D22)



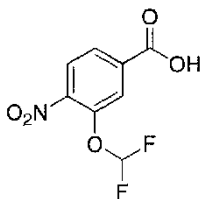
5 A una disolución de 3-hidroxi-4-nitrobenzoato de metilo (1 g, 5,07 mmol) en DMF (15 ml) se le añadieron sucesivamente K_2CO_3 (1,052 g, 7,61 mmol) y 2-cloro-2,2-difluoroacetato de metilo (0,803 ml, 7,61 mmol) a temperatura ambiente. Posteriormente, la temperatura de la mezcla se elevó a 100 °C, y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió agua (10 ml), seguido de extracción con EA (40 ml) una vez. La capa orgánica se lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE: EA=1:1) para dar el compuesto del título

10 **D22** (0,69 g, 2,62 mmol, 51,7 % rendimiento) en la forma de un aceite amarillo.

LCMS: 248[M+H]⁺. $t_R=3,154$. (condición 1 de LCMS)¹H NMR (400MHz, METANOL-*d*₄): δ 6,75 - 6,77 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 5,77 (t, 1H), 2,66 - 2,71 (m, 3H).

Descripción D23

ácido 3-(difluorometoxi)-4-nitrobenzoico (D23)



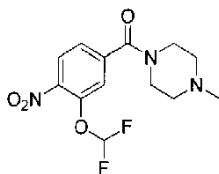
15 A una disolución de 3-(difluorometoxi)-4-nitrobenzoato de metilo (que se puede preparar de acuerdo con D22) (690 mg, 2,79 mmol) en metanol (30 ml) y agua (30,0 ml) se le añadió hidróxido sódico (893 mg, 22,33 mmol). La mezcla luego se agitó a 60 °C durante 2 horas. Se evaporó el metanol y se añadió disolución de HCl 2N a la mezcla hasta pH=3. El sólido formado se filtró y secó para dar el compuesto del título **D23** (428 mg, 1,836 mmol, 65,8 % rendimiento) en la forma de un sólido amarillo.

20

LCMS: 234[M+H]⁺. $t_R=2,302$. (condición 1 de LCMS)¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,93 (br. s., 1H), 8,19 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,92 - 8,02 (m, 2H), 7,30 - 7,70 (m, 1H).

Descripción D24

(3-(difluorometoxi)-4-nitrofenil)-(4-metilpiperazin-1-il)metanona (D24)



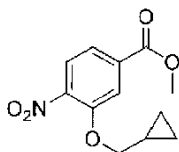
25 Una mezcla de ácido 3-(difluorometoxi)-4-nitrobenzoico (que se puede preparar de acuerdo con D23) (318 mg, 1,364 mmol), DIPEA (0,357 ml, 2,046 mmol) y HATU (622 mg, 1,637 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió luego 1-metilpiperazina (0,206 ml, 2,046 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua, y se separó. La capa orgánica se concentró al vacío, y el producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE: EA=1:1) para dar el compuesto del título **D24** (150 mg, 0,476 mmol, 34,9 % rendimiento) en la forma de un aceite amarillo.

30

LCMS: 316[M+H]⁺. $t_R=1,845$. (condición 1 de LCMS)¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 7,90 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,28 - 7,40 (m, 2H), 6,34 - 6,80 (m, 1H), 3,74 (br. s., 2H), 3,33 (br. s., 2H), 2,44 (br. s., 2H), 2,30 (br. s., 2H), 2,27 (s, 3H).

Descripción D25

3-(ciclopropilmetoxi)-4-nitrobenzoato de metilo (D25)



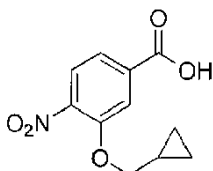
5 A una disolución de 3-hidroxi-4-nitrobenzoato de metilo (1 g, 5,07 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió hidruro de sodio (0,304 g, 7,61 mmol) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, se añadió (bromometil)ciclopropano (0,738 ml, 7,61 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EA, se lavó con agua. La capa orgánica se secó y concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE: EA=1:1) para dar el compuesto del título **D25** (360 mg, 1,333 mmol, 26,3 % rendimiento) en la forma de un sólido amarillo.

10 LCMS: 250[M-H]⁻. t_R=4,191. (condición 1 de LCMS)

¹H NMR (400MHz, METANOL-*d*₄): δ 7,79 - 7,87 (m, 2 H), 7,69 (dd, *J* = 1,5, 8,3 Hz, 1 H), 4,08 (d, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 3,95 (s, 3 H), 1,27 - 1,32 (m, 1 H), 0,61 - 0,71 (m, 2 H), 0,36 - 0,45 (m, 2 H).

Descripción D26

ácido 3-(ciclopropilmetoxi)-4-nitrobenzoico (D26)



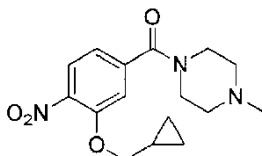
15 A una disolución de 3-(ciclopropil-metoxi)-4-nitrobenzoato de metilo (que se puede preparar de acuerdo con D25) (360 mg, 1,433 mmol) en metanol (30 ml) y agua (30,0 ml) se le añadió NaOH (459 mg, 11,46 mmol). La mezcla luego se agitó a 60 °C durante 1,5 horas. Se evaporó el metanol y luego se añadió disolución de HCl 2N a la mezcla hasta pH=3. El sólido formado se filtró y secó para dar el compuesto del título **D26** (250 mg, 1,054 mmol, 73,6 % rendimiento) en la forma de un sólido amarillo.

20 LCMS: 238[M+H]⁺. t_R=2,940. (condición 1 de LCMS)

¹H NMR (400MHz, METANOL-*d*₄): δ 7,80 - 7,86 (m, 2 H), 7,72 (d, *J* = 1,2 Hz, 1 H), 4,09 (d, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 1,32 - 1,37 (m, 1 H), 0,63 - 0,70 (m, 2 H), 0,43 (q, *J* = 4,9 Hz, 2 H).

Descripción D27

(3-(ciclopropilmetoxi)-4-nitrofenil)(4-metilpiperazin-1-il)-metanona (D27)



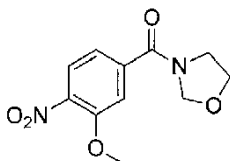
30 Una mezcla de ácido 3-(ciclopropilmetoxi)-4-nitrobenzoico (que se puede preparar de acuerdo con D26) (252 mg, 1,062 mmol), DIPEA (0,278 ml, 1,594 mmol) y HATU (485 mg, 1,275 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió luego 1-metilpiperazina (0,267 ml, 2,66 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se concentró al vacío, y el producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE: EA=1:1) para dar el compuesto del título **D27** (480 mg, 0,812 mmol, 76 % rendimiento) en la forma de un aceite amarillo.

LCMS: 320,1 [M+H]⁺. t_R=2,068. (condición 1 de LCMS)

35 ¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 7,76 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,84 - 6,96 (m, 1H), 3,93 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,74 (br. s., 2H), 3,34 (br. s., 2H), 2,46 (br. s., 2H), 2,29 - 2,35 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,60 - 1,62 (m, 1H), 1,34 - 1,45 (m, 2H), 1,14 - 1,30 (m, 2H).

Descripción D28

(3-metoxi-4-nitrofenil)(oxazolidin-3-il)-metanona (D28)

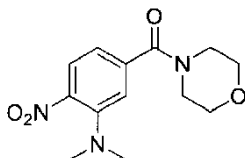


- 5 Una disolución de 2-aminoetanol (0,310 g, 5,07 mmol) y formaldehído (0,210 ml, 7,61 mmol) en EtOH (5 ml) se calentó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró y el residuo se añadió a una mezcla de DIPEA (1,311 g, 10,14 mmol), HATU (3,86 g, 10,14 mmol) y ácido 3-metoxi-4-nitrobenzoico (1,0 g, 5,07 mmol) en DMF (10 ml). La reacción se agitó luego durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y se purificó directamente por HPLC prep. para dar el compuesto del título **D28** (700 mg, 0,916 mmol, 18,06 % rendimiento) en la forma de un aceite amarillo.

- 10 LCMS: 253[M+H]⁺. t_R=1,057. (condición 2 de LCMS)

Descripción D29

(3-(dimetilamino)-4-nitrofenil)(morfolino)-metanona (D29)

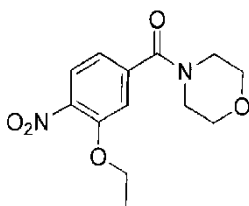


- 15 A una disolución de (3-fluoro-4-nitrofenil)(morfolino)metanona (que se puede preparar de acuerdo con D21) (600 mg, 2,360 mmol) e hidrocloreto de *di*-metilamina (231 mg, 2,83 mmol) en DMF (5,0 ml) se le añadió carbonato de cesio (2307 mg, 7,08 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a 90 °C. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM (20 ml × 3). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM: CH₃OH =20:1) para dar el compuesto del título **D29** (500 mg, 1,762 mmol, 74,7 % rendimiento) en la forma de un aceite amarillo.

- 20 LCMS: 280,1[M+H]⁺. t_R=1,07. (condición 2 de LCMS)

Descripción D30

(3-etoxi-4-nitrofenil)(morfolino)-metanona (D30)

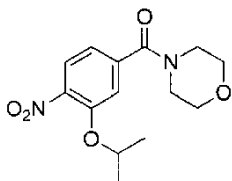


- 25 A una disolución de (3-fluoro-4-nitrofenil)(morfolino)metanona (que se puede preparar de acuerdo con D21) (600 mg, 2,360 mmol) en THF (10 ml) se le añadió hidruro de sodio (104 mg, 2,60 mmol) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 30 min, se añadió etanol (120 mg, 2,60 mmol). La mezcla luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso y se extrajo con DCM (20 ml × 3). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM: CH₃OH =20:1) para dar el compuesto del título **D30** (500 mg, 1,701 mmol, 72,1 % rendimiento) en la forma de un aceite amarillo.

- 30 LCMS: 281,1[M+H]⁺. t_R=1,09. (condición 2 de LCMS)

Descripción D31

(3-isopropoxi-4-nitrofenil)(morfolino)-metanona (D31)

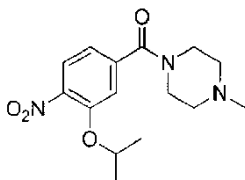


- 5 A una disolución de (3-fluoro-4-nitrofenil)(morfolino)metanona (que se puede preparar de acuerdo con D21) (600 mg, 2,360 mmol) en THF (10 ml) se le añadió hidruro de sodio (104 mg, 2,60 mmol) a 0°C. Después de agitar a 0°C durante 30 min, se añadió propan-2-ol (156 mg, 2,60 mmol). La mezcla luego se agitó durante la noche a 25 °C. La reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso y se extrajo con DCM (20 ml × 3). Las capas orgánicas se combinaron y secaron por Na₂SO₄. La disolución se filtró y concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM: CH₃OH =20:1) para dar el compuesto del título **D31** (400 mg, 1,029 mmol, 43,6 % rendimiento) en la forma de un aceite amarillo.

LCMS: 295,1 [M+H]⁺. t_R=1,65. (condición 2 de LCMS)

Descripción D32

(3-isopropoxi-4-nitrofenil)(4-metilpiperazin-1-il)-metanona (D32)

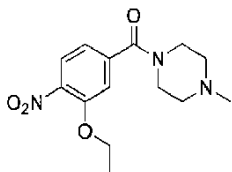


- 15 A una disolución de (3-fluoro-4-nitrofenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (que se puede preparar de acuerdo con D12) (400 mg, 1,497 mmol) en THF (10 ml) se le añadieron propan-2-ol (0,228 ml, 2,99 mmol) y carbonato de cesio (975 mg, 2,99 mmol). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en EtOAc (25 ml) y se lavó con agua (30 ml × 3). La capa orgánica se secó y evaporó al vacío para dar el compuesto del título **D32** (500 mg, 0,732 mmol, 48,9 %rendimiento) en la forma de un aceite amarillo.

- 20 LCMS: 308 [M+H]⁺. t_R=1,47. (condición 2 de LCMS)

Descripción D33

(3-etoxi-4-nitrofenil)(4-metilpiperazin-1-il)-metanona (D33)



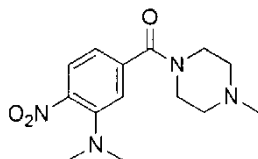
- 25 A una disolución de (3-fluoro-4-nitrofenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (que se puede preparar de acuerdo con D12) (400 mg, 1,497mmol) en THF (10 ml) se le añadieron EtOH (0,874 ml, 14,97 mmol) y carbonato de cesio (975 mg, 2,99 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en EtOAc (25 ml) y se lavó con agua (30 ml × 3). La capa orgánica se secó y evaporó al vacío para dar el compuesto del título **D33** (300 mg, 1,023 mmol, 68,3 % rendimiento) en la forma de un aceite amarillo.

LCMS: 294 [M+H]⁺. t_R=1,41. (condición 2 de LCMS)

30

Descripción D34

(3-(dimetilamino)-4-nitrofenil)(4-metilpiperazin-1-il)-metanona (D34)

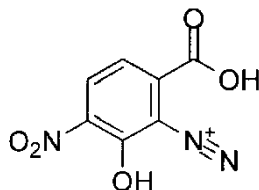


- 5 A una disolución de (3-fluoro-4-nitrofenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (que se puede preparar de acuerdo con D12) (400 mg, 1,497 mmol) en THF (10 ml) se le añadieron dimetilamina, hidrocloreto (122 mg, 1,497 mmol) y carbonato de cesio (975 mg, 2,99 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en EtOAc (25 ml) y se lavó con agua (30 ml × 3). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó al vacío para dar el compuesto del título **D34** (380 mg, 1,300 mmol, 87 % rendimiento) en la forma de un aceite amarillo.

- 10 LCMS: 293 [M+H]⁺. t_R=1,38. (condición 2 de LCMS)

Descripción D35

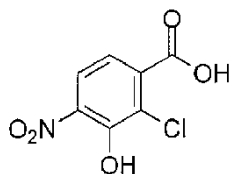
6-carboxi-2-hidroxi-3-nitrobenzenodiazonio (D35)



- 15 A una disolución de ácido 2-amino-4-nitrobenzoico (5 g, 27,5 mmol) en ácido sulfúrico (10 ml, 188 mmol) se le añadió ácido nítrico (0,8 ml, 18,79 mmol) a -10 °C. La mezcla se agitó hasta que se formó el precipitado. La mezcla se vertió en hielo y se extrajo con éter. La disolución etérea se lavó con agua y se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó para dar el compuesto del título **D35** (7,0 g, 24,27% rendimiento), que se usó en la etapa siguiente directamente. LCMS: 211 [M+H]⁺. t_R=0,389. (condición 2 de LCMS)

Descripción D36

- 20 ácido 2-cloro-3-hidroxi-4-nitrobenzoico (D36)

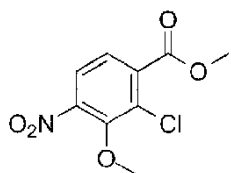


- 25 A una disolución de 6-carboxi-2-hidroxi-3-nitrobenzenodiazonio (que se puede preparar de acuerdo con D35) (1,2 g, 5,71 mmol) y cloruro de hidrógeno (10 ml, 120 mmol) se le añadió cloruro de cobre (I) (0,594 g, 6,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 4 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por Biotage para dar el compuesto del título **D36** (400 mg, 1,839 mmol, 32,2 % rendimiento) en la forma de un sólido amarillo.

LCMS: 218 [M+H]⁺. t_R=0,669. (condición 2 de LCMS)

Descripción D37

2-cloro-3-metoxi-4-nitrobenzoato de metilo (D37)



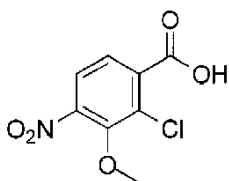
- 30 A una disolución de ácido 2-cloro-3-hidroxi-4-nitrobenzoico (que se puede preparar de acuerdo con D36) (150 mg, 0,689 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió hidruro de sodio (66,2 mg, 2,76 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla de

reacción se agitó a 20 °C durante 0,5 horas. Luego se añadió yodometano (391 mg, 2,76 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otras 3 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó para dar el compuesto del título **D37** (120 mg, 0,342 mmol, 49,6 % rendimiento).

LCMS: 246 [M+H]⁺. t_R=1,332. (condición 1 de LCMS)

5 Descripción D38

ácido 2-cloro-3-metoxi-4-nitrobenzoico (D38)

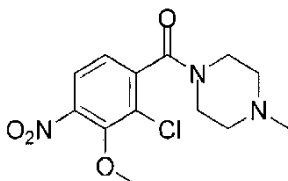


Una disolución de 2-cloro-3-metoxi-4-nitrobenzoato de metilo (que se puede preparar de acuerdo con D37)(130 mg, 0,529 mmol), hidróxido sódico (1 ml, 2,0 mmol, 2M en agua) en metanol (3 ml) se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente y el producto bruto se disolvió en agua, se lavó con acetato de etilo. La capa de agua se ajustó hasta pH=3 y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó y evaporó para dar el compuesto del título **D38** (126 mg, 0,506 mmol, 96 % rendimiento) en la forma de un sólido amarillo.

LCMS: 232 [M+H]⁺. t_R=0,857. (condición 2 de LCMS)

Descripción D39

15 (2-cloro-3-metoxi-4-nitrofenil)(4-metilpiperazin-1-il)-metanona (D39)

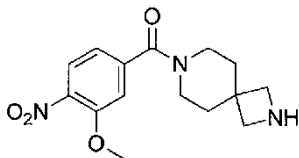


A una disolución de ácido 2-cloro-3-metoxi-4-nitrobenzoico (que se puede preparar de acuerdo con D38) (200 mg, 0,864 mmol), *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (112 mg, 0,864 mmol) y 1-metilpiperazina (86 mg, 0,864 mmol) en THF (5 ml) se le añadió HATU (328 mg, 0,864 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se purificó por columna Biotage para dar el compuesto del título **D39** (200 mg, 0,637 mmol, 73,8 % rendimiento) en la forma de un sólido blanco.

LCMS: 314 [M+H]⁺. t_R=0,701. (condición 2 de LCMS)

Descripción D40

(3-metoxi-4-nitrofenil)(2,7-diazaespiro-[3.5]-nonan-7-il)-metanona (D40)

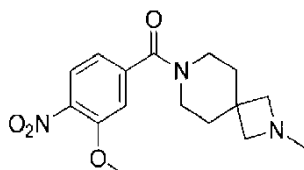


A la disolución de 7-(3-metoxi-4-nitrobenzoil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (que se puede preparar de acuerdo con D9) (250 mg, 0,617 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TFA (0,238 ml, 3,08 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se eliminó el DCM al vacío. El residuo se disolvió en agua y se ajustó el pH = 9 con disolución 1M de NaOH. La mezcla luego se extrajo con EA dos veces. La capa orgánica combinada se lavó luego con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el compuesto del título **D40** (157 mg, 0,514 mmol, 83 % rendimiento), que se usó directamente sin purificación adicional.

LCMS: 306[M+H]⁺. t_R=1,643. (condición 1 de LCMS)

Descripción D41

(3-metoxi-4-nitrofenil)(2-metil-2,7-diazaespiro-[3.5]-nonan-7-il)metanona (D41)

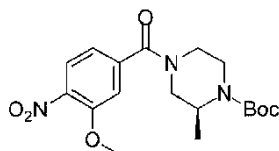


- 5 A una disolución de (3-metoxi-4-nitrofenil)(2,7-diazaespiro-[3,5]-nonan-7-il)-metanona (que se puede preparar de acuerdo con D40) (157 mg, 0,514 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió ácido acético (0,029 ml, 0,514 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego a esta mezcla se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (218 mg, 1,028 mmol) en porciones. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con disolución sat de NH₄Cl y se evaporó. El producto bruto se purificó directamente por cromatografía de fase inversa (Cartucho Biotage SNAP, KP-C18-HS 120g, 5%~95% MeCN/H₂O (0,05% amoníaco)) para dar el compuesto del título **D41** (69 mg, 0,216 mmol, 42,0 % rendimiento) en la forma de un aceite amarillo.

10

LCMS: 320[M+H]⁺. t_R=1,630. (condición 1 de LCMS)

Descripción D42

4-(3-metoxi-4-nitrobenzoil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo (D42)

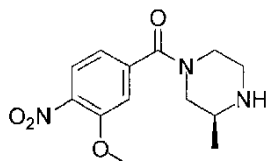
- 15 A una disolución de HOBT (0,777 g, 5,07 mmol), EDC (0,972 g, 5,07 mmol), TEA (0,707 ml, 5,07 mmol) y ácido 3-metoxi-4-nitrobenzoico (1g, 5,07 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió 2-metilpiperazina-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo (1,016 g, 5,07 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (25 ml). La capa orgánica se lavó con agua (25 ml), NaHCO₃ saturado (25 ml) y salmuera (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío para dar el compuesto del título **D42** (1,78 g, 3,61 mmol, 71,2 % rendimiento) como un aceite anaranjado.

20

LCMS: 380[M+H]⁺. t_R=1,325. (condición 2 de LCMS)

Descripción D43

(S)-(3-metoxi-4-nitrofenil)-(3-metilpiperazin-1-il)-metanona (D43)

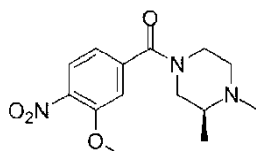


- 25 A una disolución de 4-(3-metoxi-4-nitrobenzoil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo (que se puede preparar de acuerdo con D42) (1,78 g, 4,69 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió TFA (2 ml). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre DCM (25 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se lavó con agua (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío para dar el compuesto del título **D43** (700 mg, 1,679 mmol, 75 % rendimiento) en la forma de un sólido blanco.

30 LCMS: 280[M+H]⁺. t_R=1,095. (condición 1 de LCMS)

Descripción D44

(S)-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)-(3-metoxi-4-nitrofenil)-metanona (D44)



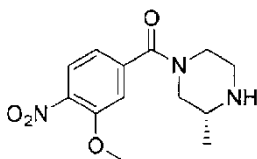
- 5 A una disolución de K_2CO_3 (129 mg, 2,148 mmol), (S)-(3-metoxi-4-nitrofenil)-(3-metilpiperazin-1-il)-metanona (que se puede preparar de acuerdo con D43) en acetonitrilo (20 ml) se le añadió yodometano (0,067 ml, 1,074 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se filtró y la disolución se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó al vacío para dar el compuesto del título **D44** (200 mg, 0,682 mmol, 63,5 % rendimiento) en la forma de un aceite amarillo.

LCMS: 294[M+H]⁺. $t_R=1,054$. (condición 2 de LCMS)

¹H NMR (400MHz, METANOL-*d*₄): δ 7,88 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,11 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,42 (br. s., 1H), 3,99 (s, 3H), 3,49 (m, 1H), 3,35 - 3,40 (m, 1H), 2,90 - 3,22 (m, 1H), 2,79 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 2,09 - 2,42 (m, 5H), 0,82 - 1,27 (m, 3H).

10 Descripción D45

(R)-(3-metoxi-4-nitrofenil)-(3-metilpiperazin-1-il)metanona (D45)

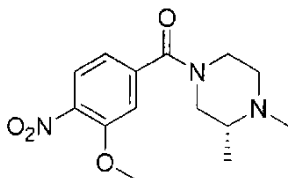


- 15 Una mezcla de 4-(3-metoxi-4-nitrobenzoil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (que se puede preparar de acuerdo con D15) (1,5 g, 3,95 mmol) y HCl (5 ml, 20,00 mmol, 4M en dioxano) en metanol (5 ml) se calentó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró para dar el compuesto del título **D45** (1,0 g, 3,44 mmol, 87 % rendimiento).

LCMS: 280[M+H]⁺. $t_R=1,272$. (condición 2 de LCMS)

Descripción D46

(R)-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)-(3-metoxi-4-nitrofenil)metanona (D46)

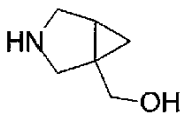


- 20 Una mezcla de formaldehído (0,108 g, 3,58 mmol) y (*R*)-(3-metoxi-4-nitrofenil)-(3-metilpiperazin-1-il)metanona (que se puede preparar de acuerdo con D45) (1,0 g, 3,58 mmol) en metanol se agitó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió luego hasta 0 °C y se añadió $NaCNBH_4$ (0,225 g, 3,58 mmol). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y se purificó directamente por HPLC prep. para dar el compuesto del título **D46** (600mg, 2,046 mmol, 57,1 % rendimiento) en la forma de un aceite.

LCMS: 294 [M+H]⁺. $t_R=1,371$. (condición 2 de LCMS)

Descripción D47

(±)-3-azabicyclo-[3.1.0]-hexan-1-ilmetanol, sal de ácido trifluoroacético (D47)



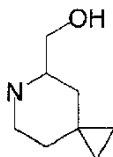
- 30 A una disolución de 1-(hidroximetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *tert*-butilo (220 mg, 1,032 mmol) (que podría prepararse siguiendo los procedimientos descritos en Journal of Medicinal Chemistry, 4(2), 119-25; 1994) en DCM (20 ml) se le añadió TFA (0,397 ml, 5,16 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró luego para dar el compuesto del título **D47** (235 mg, 1,034 mmol, 100 % rendimiento) en la forma de un aceite amarillo, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

- 35 LCMS: 114 [M+H]⁺. $t_R=0,247$ (Condición 1 de LCMS)

¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 3,80 - 3,89 (m, 1H), 3,67 - 3,73 (m, 1H), 2,86 - 3,10 (m, 4H), 1,27 - 1,34 (m, 1H), 0,65 (dd, $J = 7,8, 5,1$ Hz, 1H), 0,49 - 0,56 (m, 1H).

Descripción D48

(±)-6-azaespiro-[2.5]-octan-5-ilmetanol (D48)



5 A una disolución de 5-(hidroximetil)-6-azaespiro-[2.5]-octano-6-carboxilato de terc-butilo (450 mg, 1,865 mmol) (que podría prepararse siguiendo los procedimientos descritos en la solicitud de patente internacional PCT 2011006960) en DCM (10,0 ml) se le añadió TFA (1063 mg, 9,32 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM (20 ml × 3). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE: EA=4:1) para dar el compuesto del título **D48** (250 mg, 1,770 mmol, 95 % rendimiento) en la forma de un

10 aceite.

LCMS: 142 [M+H]⁺. t_R=0,819 (Condición 2 de LCMS)

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 4,62 (s, 1H), 3,27 (m, 3H), 2,94 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 1,74 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 0,77 (m, 2H), 0,26 (m, 4H).

Descripción D49

15 (±)-6-azaespiro-[2.5]-octan-1-ilmetanol (D49)



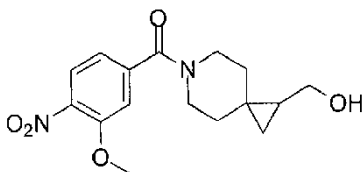
A una disolución de 6-azaespiro-[2.5]-octano-1-carboxilato de etilo (3 g, 16,37 mmol) (que podría prepararse siguiendo los procedimientos descritos en la solicitud internacional PCT 2008147314) en THF (3 ml) se le añadió LiAlH₄ (0,932 g, 24,56 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió disolución saturada de Na₂SO₄ (1 ml). La mezcla se filtró y la disolución se lavó con EA, se secó con Na₂SO₄, se evaporó al vacío para dar el compuesto del título **D49** (2,5 g, 10,27 mmol, 62,7 % rendimiento) en la forma de un aceite

20 amarillo.

LCMS: 142,2 [M+H]⁺. t_R=0,46 (Condición 2 de LCMS)

Descripción D50

25 (±)-(1-(hidroximetil)-6-azaespiro-[2.5]-octan-6-il)-(3-metoxi-4-nitrofenil)metanona (D50)



A una disolución de (±)-6-azaespiro-[2.5]-octan-1-ilmetanol (que se puede preparar de acuerdo con D49) (2,5 g, 17,70 mmol) y ácido 3-metoxi-4-nitrobenzoico (3,14 g, 15,93 mmol) en DMF (15 ml) se le añadieron HATU (13,46 g, 35,4 mmol) y DIPEA (4,58 g, 35,4 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (40 ml) dos veces. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se evaporaron al vacío. El bruto se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título **D50** (370 mg, 1,074 mmol, 6,07 % rendimiento) en la forma de un aceite

30 amarillo.

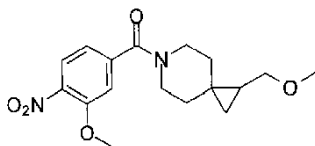
LCMS: 321 [M+H]⁺. t_R=1,466 (Condición 2 de LCMS)

¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 7,87 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,30 (s, 1H), 3,26 - 4,10 (m, 9H), 1,67 - 1,84 (m, 1H), 1,18 - 1,51 (m, 3H), 0,54 - 0,73 (m, 1H), 0,21 - 0,39 (m, 1H).

35

Descripción D51

(±)-(3-metoxi-4-nitrofenil)(1-(metoximetil)-6-azaespiro-[2.5]-octan-6-il)metanona(D51)



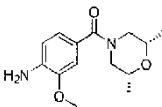
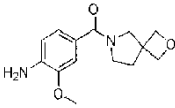
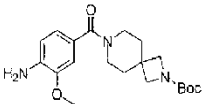
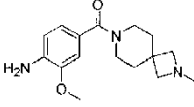
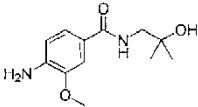
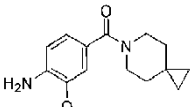
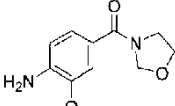
5 A una disolución de(±)-(1-(hidroximetil)-6-azaespiro-[2.5]-octan-6-il)-(3-metoxi-4-nitrofenil)metanona (que se puede preparar de acuerdo con D50) (350 mg, 1,093 mmol) en THF (3 ml) se le añadió hidruro de sodio (52,4 mg, 1,311 mmol) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a 0 °C durante 10 min, se añadió yodometano (775 mg, 5,46 mmol). La mezcla se agitó luego durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua con hielo y se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con agua (30 ml× 2), salmuera (30 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se evaporó al vacío para dar el compuesto del título **D51** (150 mg, 0,426 mmol, 39,0 % rendimiento) en la forma de un aceite amarillo.

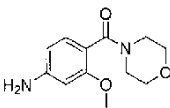
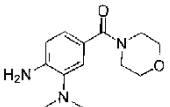
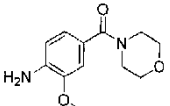
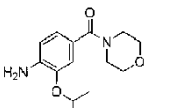
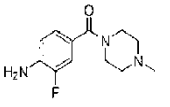
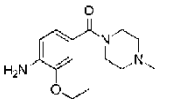
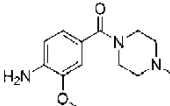
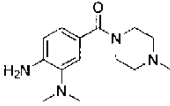
10 LCMS: 335 [M+H]⁺. t_R=1,668 (Condición 2 de LCMS)

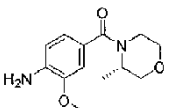
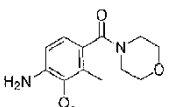
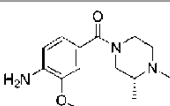
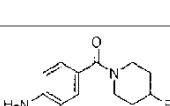
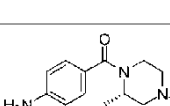
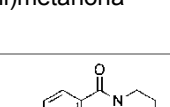
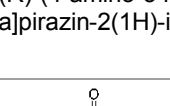
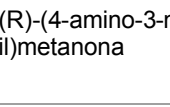
Procedimiento general 2 para reducción nitro (D52-D79)

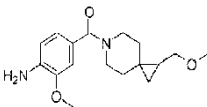
15 A una disolución del producto nitro (1,0 eq) en metanol (20 ml) se le añadió Pd/C (0.03 eq), la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente en hidrógeno. La mezcla se filtró y la disolución se concentró al vacío para dar el producto bruto de amina **D52-D79**, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

	Estructura/nombre	Material de partida	[M+H] ⁺	Rendimiento (%)
D52	<p>(4-amino-3-metoxifenil)(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)metanona</p>	D3	333	98
D53	<p>(4-amino-2-fluoro-5-metoxifenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona</p>	D4	268	65
D54	<p>(S)-(4-amino-3-metoxifenil)(hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)metanona</p>	D5	276	58
D55	<p>(4-amino-3-metoxifenil)(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metanona</p>	D6	249	100

	Estructura/nombre	Material de partida	[M+H] ⁺	Rendimiento (%)
D56	 <p>(4-amino-3-metoxifenil)((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)metanona</p>	D7	265	94
D57	 <p>(4-amino-3-metoxifenil)(2-oxa-6-azaespiro[3.4]octan-6-il)metanona</p>	D8	263	85
D58	 <p>7-(4-amino-3-metoxibenzoil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo</p>	D9	376	77
D59	 <p>(4-amino-3-metoxifenil)(2-metil-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)metanona</p>	D41	290	90
D60	 <p>4-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-metoxibenzamida</p>	D10	239	79
D61	 <p>(4-amino-3-metoxifenil)(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)metanona</p>	D11	261	82
D62	 <p>(4-amino-3-metoxifenil)(oxazolidin-3-il)metanona</p>	D28	223	45

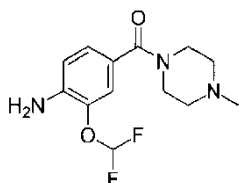
	Estructura/nombre	Material de partida	[M+H] ⁺	Rendimiento (%)
D63	 (4-amino-2-metoxifenil)(morfolino)metanona	(2-metoxi-4-nitrofenil)(morfolino)metanona	237	99
D64	 (4-amino-3-(dimetilamino)fenil)(morfolino)metanona	D29	250	90
D65	 (4-amino-3-etoxifenil)(morfolino)metanona	D30	251	88
D66	 (4-amino-3-isopropoxifenil)(morfolino)metanona	D31	265	65
D67	 (4-amino-3-fluorofenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona	D12	238	46
D68	 (4-amino-3-isopropoxifenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona	D32	278	89
D69	 (4-amino-3-etoxifenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona	D33	264	93
D70	 (4-amino-3-(dimetilamino)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona	D34	263	59

	Estructura/nombre	Material de partida	[M+H] ⁺	Rendimiento (%)
D71	 <p>(S)-(4-amino-3-metoxifenil)(3-metilmorfolino)metanona</p>	D13	251	97
D72	 <p>(4-amino-3-metoxi-2-metilfenil)(morfolino)metanona</p>	D14	251	98
D73	 <p>(R)-(4-amino-3-metoxifenil)(3,4-dimetilpiperazin-1-il)metanona</p>	D46	264	77
D74	 <p>(4-amino-3-metoxifenil)(4-fluoropiperidin-1-il)metanona</p>	D17	253	86
D75	 <p>(S)-(4-amino-3-metoxifenil)(2,4-dimetilpiperazin-1-il)metanona</p>	D18	264	48
D76	 <p>(R)-(4-amino-3-metoxifenil)(hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)metanona</p>	D19	276	92
D77	 <p>(R)-(4-amino-3-metoxifenil)(2,4-dimetilpiperazin-1-il)metanona</p>	D20	264	95
D78	 <p>(S)-(4-amino-3-metoxifenil)(3,4-dimetilpiperazin-1-il)metanona</p>	D44	264	67

	Estructura/nombre	Material de partida	[M+H] ⁺	Rendimiento (%)
D79	 <p>(4-amino-3-metoxifenil)(1-(metoximetil)-6-azaespiro[2.5]octan-6-il)metanona</p>	D51	305	68

Descripción D80

(4-amino-3-(difluorometoxi)-fenil)(4-metilpiperazin-1-il)-metanona (D80)



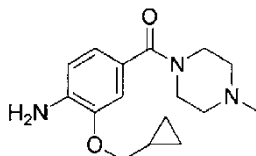
- 5 Una disolución de (3-(difluorometoxi)-4-nitrofenil)-(4-metilpiperazin-1-il)metanona (que se puede preparar de acuerdo con D24) (150 mg, 0,476 mmol), hierro (80 mg, 1,427 mmol) en ácido acético (2 ml) se agitó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con EA (10 ml) y se filtró. La disolución luego se lavó con disolución saturada de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el producto del título **D80** (100 mg, 0,351 mmol, 73,7 % rendimiento) en la forma de un aceite amarillo.

- 10 LCMS: 286[M+H]⁺. t_R=1,024 (Condición 1 de LCMS)

¹H NMR (400MHz, METANOL-*d*₄): δ 6,97 - 7,08 (m, 2 H), 6,42 - 6,86 (m, 2 H), 3,56 (br. s., 4H), 2,40 (d, *J* = 4,4 Hz, 4 H), 2,24 (s, 3 H).

Descripción D81

(4-amino-3-(ciclopropilmetoxi)-fenil)(4-metilpiperazin-1-il)-metanona (D81)

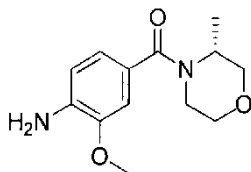


- 15 Una disolución de (3-(ciclopropilmetoxi)-4-nitrofenil)(4-metilpiperazin-1-il)-metanona (que se puede preparar de acuerdo con D27) (480 mg, 0,812 mmol), hierro (136 mg, 2,435 mmol) en ácido acético (2 ml) se agitó a 70 °C durante 2 horas. La reacción se diluyó con EA (10 ml) y se filtró. La disolución se lavó luego con disolución saturada de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el compuesto del título **D81** (210 mg, 0,726 mmol, 89 % rendimiento) en la forma de un aceite amarillo.

20 LCMS: 290[M+H]⁺. t_R=1,435 (Condición 1 de LCMS)

Descripción D82

(*R*)-(4-amino-3-metoxifenil)(3-metilmorfolino)-metanona (D82)



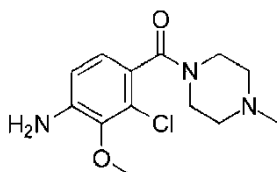
- 25 Una mezcla de (*R*)-(3-metoxi-4-nitrofenil)(3-metilmorfolino)metanona (que se puede preparar de acuerdo con D16) (50 mg, 0,178 mmol), hidrocloreto de amoníaco (9,54 mg, 0,178 mmol) y hierro (49,8 mg, 0,892 mmol) en etanol (10

ml) se agitó durante la noche a 70 °C en nitrógeno. La mezcla se filtró, y la disolución se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM: MeOH=10:1) para dar el compuesto del título **D82** (30 mg, 0,120 mmol, 67,2 % rendimiento) en la forma de un aceite.

LCMS: 251[M+H]⁺. t_R=1,248 (Condición 2 de LCMS)

5 Descripción D83

(4-amino-2-cloro-3-metoxifenil)(4-metilpiperazin-1-il)-metanona (D83)

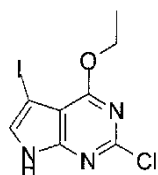


10 Una mezcla de (2-cloro-3-metoxi-4-nitrofenil)(4-metilpiperazin-1-il)-metanona (que se puede preparar de acuerdo con D39) (108 mg, 0,344 mmol) y hierro (96 mg, 1,721 mmol) en etanol (2,0 ml) y agua (2,0 ml) se agitó durante la noche a 65 °C en nitrógeno. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en EtOH y se filtró. La disolución se evaporó para dar el compuesto del título **D83** (100 mg, 0,247 mmol, 71,7 % rendimiento) en la forma de un aceite amarillo, que se usó directamente en la etapa siguiente.

LCMS: 284[M+H]⁺. t_R=1,24 (Condición 1 de LCMS)

Descripción D84

15 2-cloro-4-etoxi-5-yodo-7H-pirrólo-[2,3-d]-pirimidina (D84)



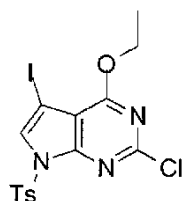
20 A una disolución de 2-cloro-4-etoxi-7H-pirrólo-[2,3-d]pirimidina (que se puede preparar de acuerdo con D1) (600 mg, 3,04 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió NIS (751 mg, 3,34 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 horas. La reacción se inactivó con agua (30 ml) y se extrajo con DCM (80 ml). La capa orgánica se lavó con disolución al 10% de Na₂SO₄ (80 ml) y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título **D84** (700 mg, 1,861 mmol, 61,3 % rendimiento) en la forma de un sólido amarillo.

LCMS: 324 [M+H]⁺. t_R=1,400 (Condición 1 de LCMS)

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 7,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,51 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,40 (t, 3H).

Descripción D85

25 2-cloro-4-etoxi-5-yodo-7-tosil-7H-pirrólo-[2,3-d]-pirimidina (D85)

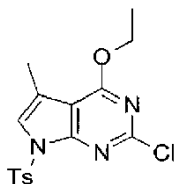


30 A una disolución de 2-cloro-4-etoxi-5-yodo-7H-pirrólo-[2,3-d]pirimidina (que se puede preparar de acuerdo con D84) (600 mg, 1,855 mmol) en DMF (30 ml) se le añadió NaH (89 mg, 3,71 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó durante 30 min, y luego se añadió TsCl (707 mg, 3,71 mmol). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante otras 4 horas. La reacción se inactivó con agua (30 ml), se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró al vacío para dar el compuesto del título **D85** (800 mg, 1,574 mmol, 85 % rendimiento) en la forma de un sólido amarillo.

LCMS: 478 [M+H]⁺. t_R=1,733 (Condición 2 de LCMS)

Descripción D86

2-cloro-4-etoxi-5-metil-7-tosil-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (D86)

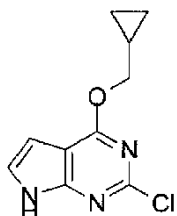


- 5 A una disolución de 2-cloro-4-etoxi-5-yodo-7-tosil-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (que se puede preparar de acuerdo con D85) (800 mg, 1,675 mmol), ácido metilborónico (200 mg, 3,35 mmol), K_2CO_3 (694 mg, 5,02 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) y agua (10,00 ml) se le añadió $Pd(Ph_3P)_4$ (194 mg, 0,167 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a 90 °C bajo nitrógeno. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió H_2O (80 ml), se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró y purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE: EA=5:1) para dar el compuesto del título **D86** (40 mg, 0,109 mmol, 6,53 % rendimiento) en la forma de un sólido amarillo.

- 10 LCMS: 366[M+H]⁺. $t_R=1,687$ (Condición 2 de LCMS)

Descripción D87

2-cloro-4-(ciclopropilmetoxi)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (D87)



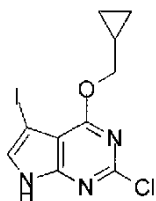
- 15 A una disolución deciclopropilmetanol (1,151 g, 15,96 mmol) en THF (50 ml) se le añadió hidruro de sodio (0,638 g, 15,96 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió luego 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (3,00 g, 15,96 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a 70 °C y luego se concentró al vacío. El residuo se vertió en agua y se extrajo con DCM (20 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE: EA=4:1) para dar el compuesto del título **D87** (3,2 g, 13,84 mmol, 87 % rendimiento).

- 20 LCMS: 224,2[M+H]⁺. $t_R=1,44$ (Condición 2 de LCMS)

1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 12,20 (s, 1H), 7,37 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 6,51 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 4,29 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 1,29 (m, 1H), 0,57 (m, 2H), 0,40 (m, 2H).

Descripción D88

2-cloro-4-(ciclopropilmetoxi)-5-yodo-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (D88)



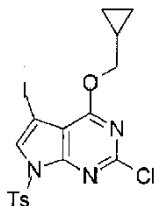
- 25 A la disolución de 2-cloro-4-(ciclopropilmetoxi)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (que se puede preparar de acuerdo con D87) (700 mg, 3,13 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió NIS (775 mg, 3,44 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a 25 °C. La mezcla se inactivó con agua (30 ml) y se extrajo la capa acuosa con DCM (80 ml). La capa orgánica se lavó con disolución al 10% de Na_2SO_4 (80 ml) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título **D88** (1 g, 2,60 mmol, 83 % rendimiento) en la forma de un sólido amarillo.

30

LCMS: 350[M+H]⁺. $t_R=1,572$ (Condición 2 de LCMS)

Descripción D89

2-cloro-4-(ciclopropilmetoxi)-5-yodo-7-tosil-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (D89)

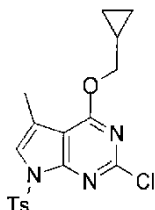


- 5 A una disolución enfriada con hielo de 2-cloro-4-(ciclopropilmetoxi)-5-yodo-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (que se puede preparar de acuerdo con D88) (1 g, 2,86 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió hidruro de sodio (0,137 g, 5,72 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min, y luego se añadió TsCl (707 mg, 3,71 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE: EA =15: 1) para dar el compuesto del título **D89** (600 mg, 1,191 mmol, 41,6 % rendimiento) en la forma de un sólido amarillo.

- 10 LCMS: 504[M+H]⁺. t_R=1,815 (Condición 2 de LCMS)

Descripción D90

2-cloro-4-(ciclopropilmetoxi)-5-metil-7-tosil-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (D90)

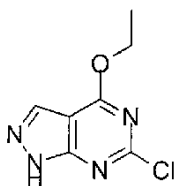


- 15 A una disolución de 2-cloro-4-(ciclopropilmetoxi)-5-yodo-7-tosil-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (que se puede preparar de acuerdo con D89) (1 g, 1,985 mmol), ácido metilborónico (0,238 g, 3,97 mmol) y K₂CO₃ (0,823 g, 5,96 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) y agua (10,00 ml) se le añadió Pd(PPh₃)₄ (194 mg, 0,167 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a 90 °C bajo nitrógeno. El disolvente se evaporó, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE: EA=20:1) y se purificó adicionalmente por pre-HPLC para dar el compuesto del título **D90** (28 mg, 0,071 mmol, 3,60 % rendimiento) en la forma de un sólido amarillo.

- 20 LCMS: 392[M+H]⁺. t_R=1,795 (Condición 2 de LCMS)

Descripción D91

6-cloro-4-etoxi-1H-pirazolo-[3,4-d]-pirimidina (D91)

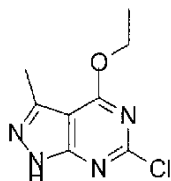


- 25 A una disolución de etanol (100 mg, 2,180 mmol) en THF (50 ml) en un baño de hielo se le añadió hidruro de sodio (134 mg, 3,35 mmol). Después de agitar durante 15 min, se añadió 4,6-dicloro-1H-pirazolo-[3,4-d]-pirimidina (317 mg, 1,677 mmol). La mezcla se dejó gradualmente llegar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se inactivó con agua (5 ml), se filtró, se concentró para eliminar el disolvente, se diluyó con acetato de etilo (80 ml) y se lavó con agua (30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE: EA=20:1) para dar el compuesto del título **D91** (229 mg, 52,4 % rendimiento) en la forma de un sólido blanco.

- 30

LCMS: 199[M+H]⁺. t_R=2,487 (Condición 1 de LCMS)

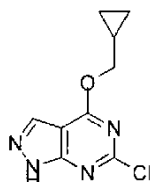
Descripción D92

6-cloro-4-etoxi-3-metil-1*H*-pirazolo-[3,4-*d*]-pirimidina (D92)

- 5 A una disolución de etanol (0,227 g, 4,93 mmol) en THF (60 ml) se le añadió hidruro de sodio en un baño de hielo. Después de agitar durante 20 min, se añadió 4,6-dicloro-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (1 g, 4,93 mmol). La mezcla se dejó llegar gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua (20 ml), se concentró para eliminar el disolvente y se diluyó con acetato de etilo (220 ml). La capa orgánica se lavó con agua (60 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto (900 mg, 86% rendimiento) se usó directamente en la etapa siguiente.

- 10 LCMS: 213[M+H]⁺. t_R=2,775 (Condición 1 de LCMS)

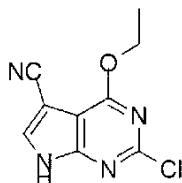
Descripción D93

6-cloro-4-(ciclopropilmetoxi)-1*H*-pirazolo-[3,4-*d*]-pirimidina (D93)

- 15 A una disolución de ciclopropilmetanol (1,908 g, 26,5 mmol) en THF (200 ml) se le añadió hidruro de sodio (3,17 g, 79 mmol) en un baño de hielo. Después de agitar durante 30 min, se añadió 4,6-dicloro-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (5 g, 26,5 mmol). La mezcla de reacción se dejó llegar gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Luego la mezcla se diluyó con agua (80 ml), se concentró para eliminar el disolvente y se diluyó con acetato de etilo (220 ml). La capa orgánica se lavó con agua (80 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto (5 g, 84% rendimiento) se usó directamente en la etapa siguiente.

- 20 LCMS: 225[M+H]⁺. t_R=2,918 (Condición 1 de LCMS)

Descripción D94

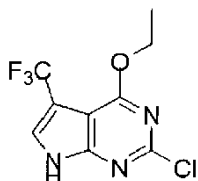
2-cloro-4-etoxi-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]-pirimidina-5-carbonitrilo (D94)

- 25 A una disolución de 2-cloro-4-etoxi-5-yodo-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidina (que se puede preparar de acuerdo con D84) (610 mg, 1,886 mmol) en DMA (5 ml) se le añadió cianuro de cobre (I) (507 mg, 5,66 mmol). La mezcla de reacción se irradió en microondas a 120 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se añadió agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE: EA=3:2) para dar el compuesto del título **D94** (200 mg, 0,898 mmol, 47,6 % rendimiento) en la forma de un sólido amarillo.

- 30 LCMS: 223[M+H]⁺. t_R=2,777 (Condición 1 de LCMS)

Descripción D95

2-cloro-4-etoxi-5-(trifluorometil)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (D95)

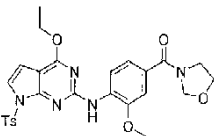
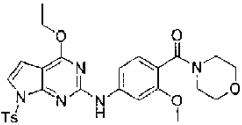
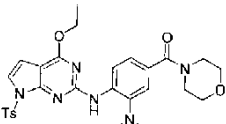
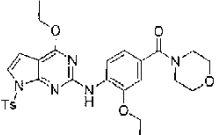
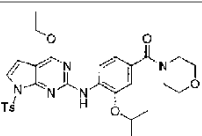
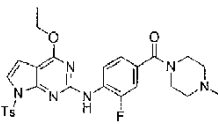
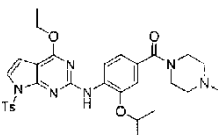


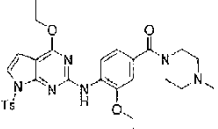
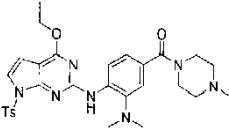
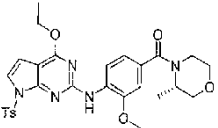
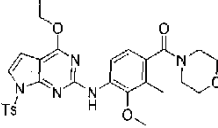
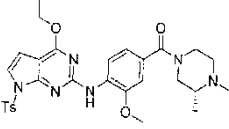
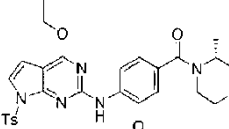
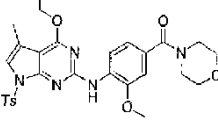
- 5 Bajo una presión positiva de N₂ seco, a un matraz con fondo redondo de tres cuellos se le añadieron 2-cloro-4-etoxi-7-tosil-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (que se puede preparar de acuerdo con D2) (800 mg, 1,675 mmol) y DMF (20 ml). Luego se añadieron yoduro de cobre (I) (63,8 mg, 0,335 mmol) y 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acetato de metilo (643 mg, 3,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1,5 horas. La LCMS no demostró ninguna reacción.
- 10 Luego se añadieron yoduro de cobre (I) (63,8 mg, 0,335 mmol) y 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl) –acetato de metilo (643 mg, 3,35 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas. Luego se añadió yoduro de cobre (I) (63,8 mg, 0,335 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante otras 1,5 horas. La reacción se inactivó con disolución saturada de NH₄Cl. Luego se añadió agua (50 ml) a la mezcla y se extrajo con EA (15 ml × 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de filtrar y concentrar, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE: EA = 3:1) para dar el compuesto del título **D95** (245,3 mg, 0,924 mmol, 55,1 % rendimiento) en la forma de un sólido blanco. LCMS: 266[M+H]⁺. t_R=3,483 (Condición 1 de LCMS)
- 15 ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,96 (br. s., 1 H), 8,06 (s, 1 H), 4,53 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 1,37 (t, 3 H)

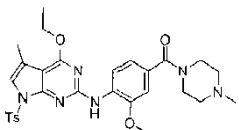
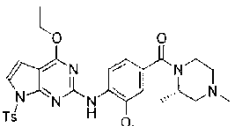
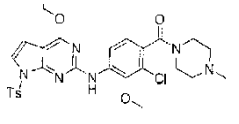
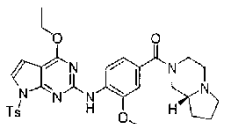
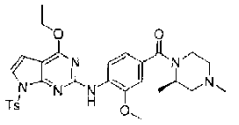
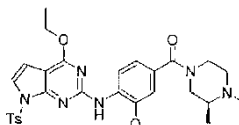
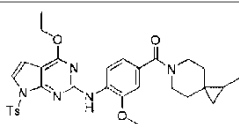
Procedimiento general 3 para reacciones Buchwald (D96-D121)

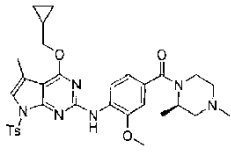
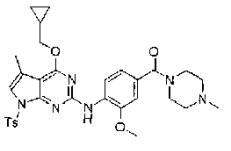
- 20 A una disolución de 2-cloro-4-etoxi-7-tosil-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidina (que se puede preparar de acuerdo con **D2**) (1,0 eq), aminas (1,0 eq) y xantphos (0,1 eq) en 1,4-dioxano (2,0 ml) y agua (0,2 ml) se le añadieron carbonato de potasio (2,0 eq) y PdCl₂(pddf) (0,1 eq). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 90 °C. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (20 ml × 3). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM: MeOH=25:1) para dar los productos deseados **D96-D121**.

	Estructura/nombre	Material de partida	[M+H] ⁺	Rendimiento (%)
D96	 4-((4-etoxi-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-metoxibenzamida	D2 y D60	554	48
D97	 (4-((4-etoxi-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona	D2 y (4-aminofenil)-(4-metilpiperazin-1-il)-metanona	535	75
D98	 (4-((4-etoxi-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)metanona	D2 y D61	576	42

	Estructura/nombre	Material de partida	[M+H] ⁺	Rendimiento (%)
D99	 <p>(4-((4-etoxi-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(oxazolidin-3-il)metanona</p>	D2 y D62	538	60
D100	 <p>(4-((4-etoxi-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-2-metoxifenil)(morfolino)metanona</p>	D2 y D63	552	62
D101	 <p>(3-(dimetilamino)-4-((4-etoxi-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)(morfolino)metanona</p>	D2 y D64	565	78
D102	 <p>(3-etoxi-4-((4-etoxi-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)(morfolino)metanona</p>	D2 y D65	566	62
D103	 <p>(4-((4-etoxi-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-isopropoxifenil)(morfolino)metanona</p>	D2 y D66	580	40
D104	 <p>(4-((4-etoxi-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-fluorofenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona</p>	D2 y D67	553	24
D105	 <p>(4-((4-etoxi-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-isopropoxifenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona</p>	D2 y D68	593	44

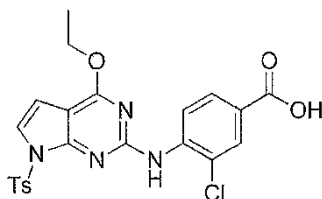
	Estructura/nombre	Material de partida	[M+H] ⁺	Rendimiento (%)
D106	 <p>(3-etoxi-4-((4-etoxi-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona</p>	D2 y D69	579	46
D107	 <p>(3-(dimetilamino)-4-((4-etoxi-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona</p>	D2 y D70	578	49
D108	 <p>(S)-4-((4-etoxi-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(3-metilmorfolino)metanona</p>	D2 y D71	566	78
D109	 <p>4-(4-etoxi-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxi-2-metilfenil)(morfolino)metanona</p>	D2 y D72	566	78
D110	 <p>(R)-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)(4-((4-etoxi-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)metanona</p>	D2 y D73	579	41
D111	 <p>(R)-4-((4-etoxi-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(3-metilmorfolino)metanona</p>	D2 y D82	566	76
D112	 <p>4-((4-etoxi-5-metil-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(morfolino)metanona</p>	(4-amino-3-metoxifenil)(morfolino)metanona y D86	566	84

	Estructura/nombre	Material de partida	[M+H] ⁺	Rendimiento (%)
D113	 <p>(4-((4-etoxi-5-metil-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona</p>	(4-amino-3-metoxifenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona y D86	579	34
D114	 <p>(S)-(2,4-dimetilpiperazin-1-il)(4-((4-etoxi-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)metanona</p>	D2 y D75	579	18
D115	 <p>(2-cloro-4-((4-etoxi-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona</p>	D2 y D83	599	31
D116	 <p>(R)-(4-((4-etoxi-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)metanona</p>	D2 y D76	591	74
D117	 <p>(R)-(2,4-dimetilpiperazin-1-il)(4-((4-etoxi-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)metanona</p>	D2 y D77	579	23
D118	 <p>(S)-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)(4-((4-etoxi-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)metanona</p>	D2 y D78	579	47
D119	 <p>(4-((4-etoxi-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(1-(metoximetil)-6-azaespiro[2.5]octan-6-il)metanona</p>	D2 y D79	619	66

	Estructura/nombre	Material de partida	[M+H] ⁺	Rendimiento (%)
D120	 <p>(R)-4-((4-(ciclopropilmetoxi)-5-metil-7-tosil-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil(2,4-dimetilpiperazin-1-il)metanona</p>	D90 y D77	619	67
D121	 <p>(4-((4-(ciclopropilmetoxi)-5-metil-7-tosil-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona</p>	(4-amino-3-metoxifenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona y D90	605	73

Descripción D122

ácido (3-cloro-4-((4-etoxi-7-tosil-7H-pirrollo-[2,3-d]-pirimidin-2-il)amino) benzoico (D122)

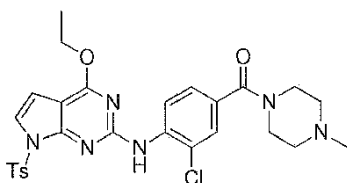


- 5 A una disolución de carbonato de potasio (140 mg, 1,012 mmol), 2-cloro-4-etoxi-7-tosil-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidina (que se puede preparar de acuerdo con D2) (178 mg, 0,506 mmol) y ácido 4-amino-3-clorobenzoico (104 mg, 0,607 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (0,300 ml) agitada bajo nitrógeno a temperatura ambiente se le añadieron aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (41,3 mg, 0,051 mmol) y xantphos (36,2 mg, 0,076 mmol). El recipiente de reacción se selló y calentó en un Iniciador Biotage a 90 °C durante 2 horas. Después de enfriar, el producto bruto se purificó por
- 10 HPLC prep. para dar el producto del título **D122** (150 mg, 0,308 mmol, 60,9 % rendimiento) en la forma de un sólido amarillo.

LCMS: 487[M+H]⁺. t_R=1,49. (Condición 2 de LCMS)

Descripción D123

(3-cloro-4-((4-etoxi-7-tosil-7H-pirrollo-[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)-metanona (D123)

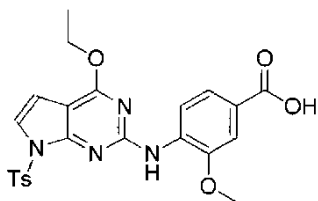


- 15 A una disolución de ácido (3-cloro-4-((4-etoxi-7-tosil-7H-pirrollo-[2,3-d]-pirimidin-2-il)amino)benzoico (que se puede preparar de acuerdo con D122) (200 mg, 0,411 mmol), DIPEA (106 mg, 0,821 mmol) y 1-metilpiperazina (49,4 mg, 0,493 mmol) en THF (5 ml) se le añadió HATU (187 mg, 0,493 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se purificó directamente con Biotage para dar el compuesto del título **D123**
- 20 (200 mg, 0,351 mmol, 86 % rendimiento) en la forma de un sólido blanco.

LCMS: 570[M+H]⁺. t_R=1,585. (Condición 2 de LCMS)

Descripción D124

ácido 4-((4-etoxi-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxibenzoico (D124)



- 5 A una disolución de 2-cloro-4-etoxi-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (que se puede preparar de acuerdo con D2) (2,0 g, 5,68 mmol) y ácido 4-amino-3-metoxibenzoico (1,140 g, 6,82 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 ml) y agua (0,2 ml) se le añadieron xantphos (0,493 g, 0,853 mmol), K₂CO₃ (2,357 g, 17,05 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,464 g, 0,568 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a 90 °C. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM (20 ml × 3). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM: CH₃OH=20:1) para dar el
- 10 compuesto del título **D124** (2,60 g, 5,39 mmol, 95 % rendimiento) en la forma de un sólido amarillo.

LCMS: 483[M+H]⁺. t_R=1,13. (Condición 2 de LCMS)

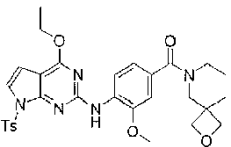
¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,74 (s, 1H), 8,64 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,69 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,38 (m, 2H), 6,66 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,49 (dd, *J* = 9,0 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,35 (t, *J* = 9,0 Hz, 3H).

- 15 Procedimiento general 4 para las reacciones de acoplamiento de amida (D125-D129)

A una disolución de ácido 4-((4-etoxi-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxibenzoico (que se puede preparar de acuerdo con D124) (1 eq), HATU (1 eq) y DIPEA (2 eq) en DMF (3 ml) se le añadió amina (2 eq). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EA, se lavó con agua. La capa orgánica se secó y concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM: CH₃OH=20:1) para dar los productos deseados **D125-D129**.

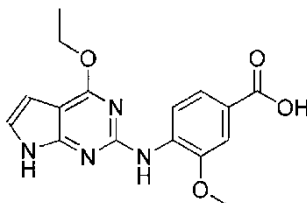
20

	Estructura/nombre	Amina (material de partida)	[M+H] ⁺	Rendimiento (%)
D125	<p>(R)-4-((4-etoxi-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)metanona</p>	(R)-2-(metoximetil)pirrolidina	580	72
D126	<p>(S)-4-((4-etoxi-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)metanona</p>	(S)-2-(metoximetil)pirrolidina	580	59
D127	<p>4-((4-etoxi-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil(4-(metoximetil)piperidin-1-il)metanona</p>	4-(metoximetil)piperidina	594	69
D128	<p>D47</p>	D47	578	80

	Estructura/nombre	Amina (material de partida)	[M+H] ⁺	Rendimiento (%)
	(4-((4-etoxi-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(1-(hidroximetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)metanona			
D129	 (4-((4-etoxi-7-tosil-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(2-oxa-6-azaespiro[3.5]nonan-6-il)metanona	2-oxa-6-azaespiro[3.5]nonano	591	45

Descripción D130

ácido 4-((4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-2-il)amino)-3-metoxibenzoico (D129)

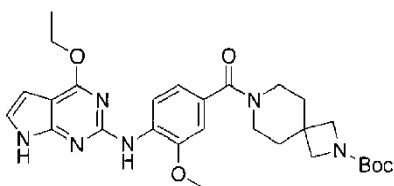


- 5 A una disolución de ácido 4-((4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-2-il)amino)-3-metoxibenzoico (que se puede preparar de acuerdo con D124) (250 mg, 0,518 mmol) en isopropanol (3,0 ml) se le añadió hidróxido de sodio (0,518 ml, 1,036 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 60 °C. Se añadió HCl 2N hasta pH=3. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM: MeOH = 15:1) para dar el compuesto del título **E130** (166 mg, 0,506 mmol, 98 % rendimiento) en la forma de un sólido amarillo.

LCMS: 329[M+H]⁺. t_R=1,089. (Condición 2 de LCMS)

Descripción D131

terc-butil-7-(4-((4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-2-il)amino)-3-metoxibenzoil)-2,7-diazaespiro-[3.5]-nonano-2-carboxilato (D131)

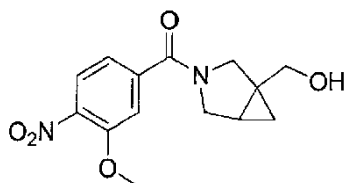


- 15 Una disolución de 2-cloro-4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (que se puede preparar de acuerdo con D1) (80 mg, 0,405 mmol), 7-(4-amino-3-metoxibenzoil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (que se puede preparar de acuerdo con D58) (167 mg, 0,445 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (20,07 mg, 0,042 mmol), Pd₂(dba)₃ (18,53 mg, 0,020 mmol) y carbonato de potasio (168 mg, 1,214 mmol) en 2-butanol (6 ml) se agitó a 120 °C en microondas durante 45 min. La mezcla se filtró con Celite y la disolución se concentró. El producto bruto se purificó por MDAP (fase móvil de base) para dar el compuesto del título **D131** (142 mg, 0,265 mmol, 65,4 % rendimiento) en la forma de un sólido amarillo.

LCMS: 564[M+H]⁺. t_R=3.637. (Condición 1 de LCMS)

Descripción D132

(1-(hidroximetil)-3-azabicyclo-[3.1.0]-hexan-3-il)(3-metoxi-4-nitro-fenil)-metanona (D132)



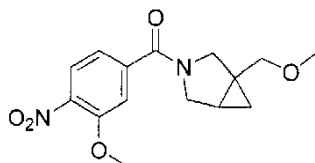
- 5 A una disolución de ácido 3-metoxi-4-nitrobenzoico (523 mg, 2,65 mmol), HATU (1210 mg, 3,18 mmol) y DIPEA (0,708 ml, 3,98 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió (\pm)-3-azabicyclo-[3.1.0]-hexan-1-ilmetanol, sal de ácido trifluoroacético (que se puede preparar de acuerdo con D47) (0,097 ml, 2,65 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EA, se lavó con agua. La capa orgánica se secó y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM: CH₃OH=14:1) para dar el compuesto del título **D132** (487,6 mg, 1,568 mmol, 59,1 % rendimiento) en la forma de un aceite amarillo.

10 LCMS: 293[M+H]⁺. t_R=2,139. (Condición 1 de LCMS)

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,96 (s, 1 H), 7,39 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 7,08 - 7,19 (m, 1 H), 4,56 - 4,80 (m, 1 H), 3,84 - 3,98 (m, 4 H), 3,37 - 3,72 (m, 4 H), 1,37 - 1,54 (m, 1 H), 0,68 - 0,81 (m, 1 H), 0,27-0,44 (m, 1 H).

Descripción D133

(3-metoxi-4-nitrofenil)(1-(metoximetil)-3-azabicyclo-[3.1.0]-hexan-3-il)metanona (D133)



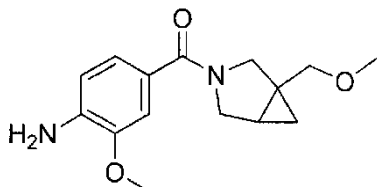
- 15
- 20 A una disolución de (1-(hidroximetil)-3-azabicyclo-[3.1.0]-hexan-3-il)(3-metoxi-4-nitro-fenil)-metanona (que se puede preparar de acuerdo con D132) (483 mg, 1,652 mmol) en THF (10 ml) se le añadió NaH (99 mg, 2,479 mmol). Después de agitar durante 30 min, se añadió yodometano (0,310 ml, 4,96 mmol). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió metanol y el disolvente se evaporó. El producto bruto se diluyó con EA, se lavó con agua. La capa orgánica se concentró y purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM: CH₃OH=14:1) para dar el compuesto del título **D133** (340 mg, 0,877 mmol, 53,1 % rendimiento) en la forma de un aceite amarillo.

LCMS: 307 [M+H]⁺. t_R=2,662. (Condición 1 de LCMS)

- 25 ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,92 (dd, *J* = 4,0, 8,2 Hz, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,15 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 4,10 (q, *J* = 5,2 Hz, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 3,84 - 3,92 (m, 1 H), 3,58 - 3,75 (m, 1 H), 3,40 - 3,50 (m, 2 H), 3,25 (d, *J* = 12,0 Hz, 1 H), 3,17 (d, 3 H), 1,40 - 1,59 (m, 1 H), 0,71 - 0,81 (m, 1 H), 0,39 - 0,52 (m, 1 H).

Descripción D134

(4-amino-3-metoxifenil)(1-(metoximetil)-3-azabicyclo-[3.1.0]hexan-3-il)metanona (D134)



- 30 Una disolución de (3-metoxi-4-nitrofenil)(1-(metoximetil)-3-azabicyclo-[3.1.0]-hexan-3-il)metanona (que se puede preparar de acuerdo con D133) (340 mg, 0,877 mmol), hierro (147 mg, 2,63 mmol) en ácido acético (2 ml) se agitó a 70 °C durante 2 horas. La reacción se disolvió en EA (10 ml) y se filtró. La disolución se extrajo luego con disolución saturada de NaHCO₃ y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el compuesto del título **D134** (240 mg, 0,521 mmol, 59,4 % rendimiento) en la forma de un aceite amarillo.

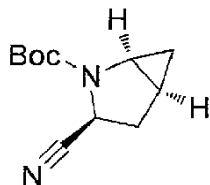
35 LCMS: 277 [M+H]⁺. t_R=1,752. (Condición 1 de LCMS)

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 6,83 - 6,93 (m, 2 H), 6,59 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 5,15 (s, 1 H), 3,83 - 3,98 (m, 1 H),

3,77 (s, 3 H), 3,45 - 3,54 (m, 2 H), 3,39 (m, 1 H), 3,13 - 3,28 (m, 5 H), 0,72 (dd, $J = 4,9, 7,6$ Hz, 1 H), 0,28 (t, $J = 4,4$ Hz, 1 H).

Descripción D135

3-ciano-2-azabicyclo-[3.1.0]-hexano-2-carboxilato de (1S,3S,5S)-*tert*-butilo (D135)

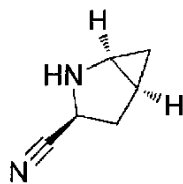


5 A una disolución de 3-carbamoil-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1S,3S,5S)-*tert*-butilo (1,6 g, 7,07 mmol) en piridina anhidra (20 ml) bajo -20 °C se le añadió TFAA (4,00 ml, 28,3 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó luego a -20 °C durante aproximadamente 1 hora y se calentó a temperatura ambiente durante otras 8 horas. Se añadió agua y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Luego la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con disolución 1M de HCl, agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar el compuesto del título **D136** (1,473 g, 7,07 mmol, 100 % rendimiento) en la forma de un aceite amarillo.

LCMS: 209 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=2,817$. (Condición 1 de LCMS)

Descripción D136

(1S,3S,5S)-2-azabicyclo-[3.1.0]-hexano-3-carbonitrilo (D136)

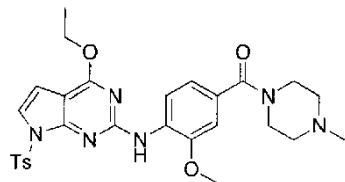


15 Una disolución de 3-ciano-2-azabicyclo-[3.1.0]-hexano-2-carboxilato de (1S,3S,5S)-*tert*-butilo (que se puede preparar de acuerdo con D135) (1,473 g, 7,07 mmol) y ácido clorhídrico 1M en éter dietílico (14,15 ml, 14,15 mmol) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se formó un precipitado y luego el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se re-disolvió en éter dietílico seco y luego se filtró. El sólido se lavó con éter dietílico seco y se secó al vacío para dar el compuesto del título **D136** (620 mg, 4,29 mmol, 60,6 % rendimiento) en la forma de un sólido blanco.

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 5,02 (dd, $J = 2,2, 9,8$ Hz, 1 H), 3,42 (td, $J = 2,8, 6,1$ Hz, 1 H), 2,58 - 2,53 (m, 0 H), 2,30 (dd, $J = 2,1, 13,8$ Hz, 1 H), 1,82 - 1,97 (m, 1 H), 0,88 - 1,06 (m, 2 H).

Descripción D137

25 (4-((4-etoxi-7-tosil-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(4-metilpiperazin-1-il)-metanona (D137)



30 A una disolución de 2-cloro-4-etoxi-7-tosil-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (que se puede preparar de acuerdo con D2) (200 mg, 0,568 mmol), carbonato de potasio (157 mg, 1,137 mmol), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (49,3 mg, 0,085 mmol) y aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (46,4 mg, 0,057 mmol) en 1,4-dioxano (0,8 ml) y agua (0,2 ml) en nitrógeno se le añadió (4-amino-3-metoxifenil)(4-metilpiperazin-1-il) metanona (170 mg, 0,682 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 90 °C. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se lavó con agua, disolución de NaHCO_3 y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó al vacío para dar el compuesto del título **D137** (100 mg, 0,131 mmol, 23,05 % rendimiento) en la forma de un aceite amarillo.

35 LCMS: 565 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1,482$ min. (Condición 1 de LCMS)

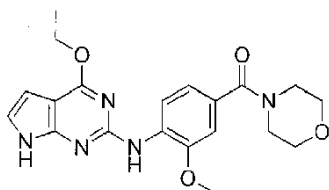
Procedimiento general 5 para la reacción de Buchwald

A un tubo se le añadieron 2-cloro-4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidina **D1** (1.0 eq), aminas (1.2 eq) y Xphos (0,1 eq), 2-butanol (3.0 ml), Pd₂(dba)₃ (0.05 eq) y K₂CO₃ (3 eq). El tubo se selló, y se burbujeó con nitrógeno durante 2 min. La mezcla de reacción se agitó en microondas a 120 °C durante 45 min. Después de enfriar, la mezcla se filtró, se concentró y se purificó por MDAP (fase móvil básica) para dar los productos del título.

5

Ejemplo 1

(4-((4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(morfolino)metanona (**E1**)



El compuesto del título **E1** se preparó de acuerdo con el procedimiento general 5 para la reacción de Buchwald, comenzando por 2-cloro-4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidina (que se puede preparar de acuerdo con D1) y (4-amino-3-metoxifenil)(morfolino)metanona (que se puede preparar siguiendo los procedimientos descritos en la solicitud internacional PCT WO2012097682) como 810 mg de un sólido blanquecino. Rendimiento: 35,4 %.

10

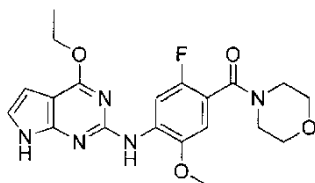
LCMS: 398 [M+H]⁺. t_R=3,420 min. (Condición 1 de LCMS)

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,62 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,93 - 7,15 (m, 3H), 6,34 (d, *J*= 3,5 Hz, 1H), 4,52 (q, *J*= 7,0 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,45 - 3,70 (m, 8H), 1,41 (t, *J*= 7,0 Hz, 3H).

15

Ejemplo 2

(4-((4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-2-il)amino)-2-fluoro-5-metoxifenil)(morfolino)metanona (**E2**)



El compuesto del título **E2** se preparó de acuerdo con el procedimiento general 5 para la reacción de Buchwald, comenzando por 2-cloro-4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidina (que se puede preparar de acuerdo con D1) y (4-amino-2-fluoro-5-metoxifenil)(morfolino)metanona (que se puede preparar siguiendo los procedimientos descritos en Journal of Medicinal Chemistry, 55(22), 9416-9433; 2012) como 125 mg de un sólido blanquecino, Rendimiento: 47,1 %.

20

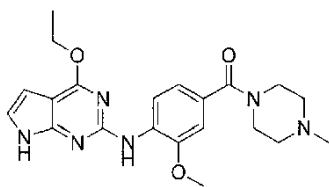
LCMS: 416 [M+H]⁺. t_R=2,999 min. (Condición 1 de LCMS)

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,50 - 11,83 (m, 1H), 8,59 (d, *J*= 12,5 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,10 (br. s., 1H), 7,01 (d, *J*= 6,1 Hz, 1H), 6,36 (br. s., 1H), 4,52 (q, *J*= 7,1 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,50 - 3,70 (m, 6H), 3,37 - 3,43 (m, 2H), 1,41 (t, *J*= 7,0 Hz, 3H).

25

Ejemplo 3

(4-((4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(4-metilpiperazin-1-il)-metanona (**E3**)



30

Una disolución de (4-((4-etoxi-7-tosil-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(4-metilpiperazin-1-il)-metanona (que se puede preparar de acuerdo con D137) (100 mg, 0,177 mmol) e hidróxido sódico (2 ml, 4,00 mmol, 2M en agua) en isopropanol (5 ml) se agitó durante la noche a 60 °C. La mezcla se evaporó y se añadió HCl 2N hasta pH=7. La mezcla se extrajo con EA. La capa orgánica se secó con MgSO₄ y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título **E3** (25 mg, 0,061mmol, 34,4 % rendimiento) en la forma de un

35

sólido blanco.

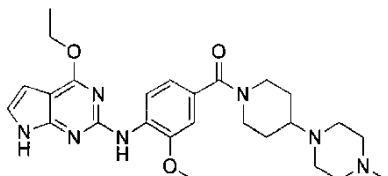
LCMS: 411 [M+H]⁺. t_R=1,259. (Condición 2 de LCMS)

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,58 (br. s., 1H), 8,60 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,93 - 7,13 (m, 3H), 6,33 (br. s., 1H), 4,51 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,52 (br. s., 4H), 2,33 (br. s., 4H), 2,20 (s, 3H), 1,40 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).

5

Ejemplo 4

(4-((4-etoxi-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(4-(4-metilpiperazin-1-il)-piperidin-1-il)-metanona (E4)



El compuesto del título **E4** se preparó de acuerdo con el procedimiento general 5 para la reacción de Buchwald comenzando por 2-cloro-4-etoxi-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidina (que se puede preparar de acuerdo con D1) y (4-amino-3-metoxifenil)(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)metanona (que se puede preparar de acuerdo con D52) como 16 mg de un sólido blanco. Rendimiento: 8,01%.

10

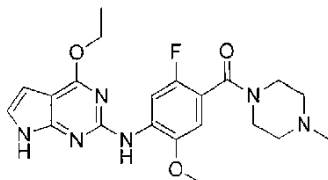
LCMS: 494[M+H]⁺. t_R=2,139. (Condición 1 de LCMS)

¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8,62 - 8,70 (m, 1 H), 8,27 - 8,38 (m, 1 H), 7,59 - 7,65 (m, 1 H), 6,97 - 7,07 (m, 2 H), 6,88 (dd, *J* = 2,2, 3,4 Hz, 1 H), 6,46 (dd, *J* = 2,2, 3,4 Hz, 1H), 4,58 (q, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 3,95 (s, 3 H), 2,77 - 3,05 (m, 2 H), 2,56 - 2,72 (m, 4 H), 2,39 - 2,54 (m, 4 H), 2,29 (s, 3 H), 1,78 - 2,00 (m, 2 H), 1,46 - 1,51 (m, 3 H).

15

Ejemplo 5

(4-((4-etoxi-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-2-fluoro-5-metoxifenil)(4-metilpiperazin-1-il)-metanona (E5)



El compuesto del título **E5** se preparó de acuerdo con el procedimiento general 5 para la reacción Buchwald comenzando por 2-cloro-4-etoxi-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidina (que se puede preparar de acuerdo con D1) y (4-amino-2-fluoro-5-metoxifenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (que se puede preparar de acuerdo con D53) as 39 mg de un sólido blanco. Rendimiento: 3.95%.

20

LCMS: 429[M+H]⁺. t_R =1,148. (Condición 1 de LCMS)

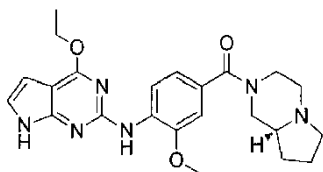
¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,68 (br. s., 1H), 8,57 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,09 (br. s., 1H), 6,97 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,36 (br. s., 1H), 4,52 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,63 (br. s., 2H), 3,29 - 3,31 (m, 2H), 2,23 - 2,41 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 1,40 (t, 3H).

25

Ejemplo 6

(*S*)-(4-((4-etoxi-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(hexahidropirrolo-[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il)metanona (E6)

30



El compuesto del título **E6** se preparó de acuerdo con el procedimiento general 5 para la reacción de Buchwald, comenzando por 2-cloro-4-etoxi-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidina (que se puede preparar de acuerdo con D1) y (*S*)-(4-amino-3-metoxifenil)(hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il)metanona (que se puede preparar de acuerdo con D54) como 39 mg de un sólido blanco. Rendimiento: 25,2%.

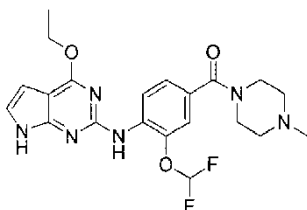
35

LCMS: 437[M+H]⁺. t_R = 2,301. (Condición 1 de LCMS)

¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8,66 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 8,49 - 8,60 (m, 1 H), 7,67 - 7,57 (m, 1 H), 7,04 (s, 2 H), 6,86 (dd, *J* = 2,2, 3,4 Hz, 1 H), 6,46 (dd, *J* = 2,2, 3,4 Hz, 1 H), 4,58 (q, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 3,95 (s, 3 H), 3,12 (t, *J* = 8,3 Hz, 3 H), 2,18 (d, *J* = 9,0 Hz, 2 H), 2,04 - 1,59 (m, 7 H), 1,49 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H), 1,31 - 1,45 (m, 1 H).

5 Ejemplo 7

(3-(difluorometoxi)-4-((4-etoxi-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)-metanona (E7)



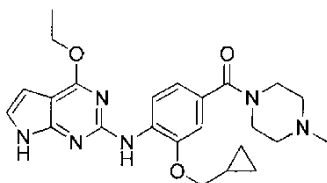
El compuesto del título **E7** se preparó de acuerdo con el procedimiento general 5 para la reacción de Buchwald, comenzando por 2-cloro-4-etoxi-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidina (que se puede preparar de acuerdo con D1) y (4-amino-3-(difluorometoxi)-fenil)(4-metilpiperazin-1-il)-metanona (que se puede preparar de acuerdo con D80) como 41 mg de un sólido blanco, Rendimiento: 30,2 %.

LCMS: 447[M+H]⁺. t_R = 2,519. (Condición 1 de LCMS)

¹H NMR (400MHz, METANOL-*d*₄): δ 8,74 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 7,16 - 7,27 (m, 2 H), 6,63 - 7,07 (m, 2 H), 6,29 (d, *J* = 3,4 Hz, 1 H), 4,43 - 4,50 (m, 2 H), 3,47 - 3,71 (m, 4 H), 2,40 (br. s., 4 H), 2,24 (s, 3 H), 1,37 (t, 3 H).

15 Ejemplo 8

(3-(ciclopropilmetoxi)-4-((4-etoxi-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)-metanona (E8)



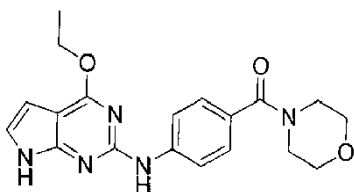
El compuesto del título **E8** se preparó de acuerdo con el procedimiento general 5 para la reacción de Buchwald, comenzando por 2-cloro-4-etoxi-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidina (que se puede preparar de acuerdo con D1) y (4-amino-3-(ciclopropilmetoxi)-fenil)(4-metilpiperazin-1-il)-metanona (que se puede preparar de acuerdo con D81) como 41 mg de un sólido blanco. Rendimiento: 22,48 %.

LCMS: 451 [M+H]⁺. t_R = 2,710. (Condición 1 de LCMS)

¹H NMR (400MHz, METANOL-*d*₄): δ 8,65 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 6,90 - 7,00 (m, 2 H), 6,85 (d, *J* = 3,7 Hz, 1 H), 6,28 (d, *J* = 3,4 Hz, 1 H), 4,48 (q, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 3,89 (d, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 3,59 (br. s., 4 H), 2,39 (br. s., 4H), 2,24 (s, 3H), 1,39 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,27-1,34 (m, 1H), 0,60 (q, 2H), 0,30-0,37 (m, 2 H).

Ejemplo 9

(4-((4-etoxi-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)fenil)(morfolino)metanona (E9)



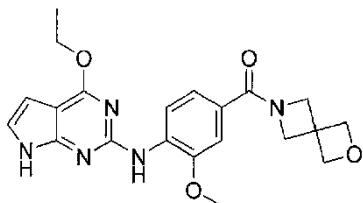
El compuesto del título **E9** se preparó de acuerdo con el procedimiento general 5 para la reacción de Buchwald, comenzando por 2-cloro-4-etoxi-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidina (que se puede preparar de acuerdo con D1) y (4-aminofenil)(morfolino)-metanona (que se puede preparar siguiendo los procedimientos descritos en la solicitud internacional PCT WO2008018426) como 52 mg de un sólido blanco. Rendimiento: 20,44 %.

LCMS: 368[M+H]⁺. t_R = 2,511. (Condición 1 de LCMS)

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : δ 9,33 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,55 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,61 (br. s., 4H), 3,52 (br. s., 4H), 1,42 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 10

(4-((4-etoxi-7H-pirroló-[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metanona (E10)



5

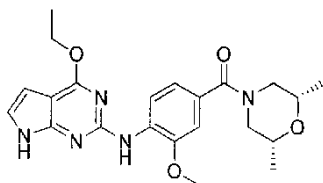
El compuesto del título **E10** se preparó de acuerdo con el procedimiento general 5 para la reacción de Buchwald, comenzando por 2-cloro-4-etoxi-7H-pirroló-[2,3-*d*]pirimidina (que se puede preparar de acuerdo con D1) y (4-amino-3-metoxifenil)(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metanona (que se puede preparar de acuerdo con D55) como 20,4 mg de un sólido blanco. Rendimiento: 15,75 %.

10 LCMS: 410[M+H] $^+$. t_R =2,38. (Condición 1 de LCMS)

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : δ 11,63 (br. s., 1H), 8,65 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,21 - 7,28 (m, 2H), 6,98 - 7,11 (m, 1H), 6,35 (dd, J = 3,2, 2,0 Hz, 1H), 4,67 - 4,73 (m, 4H), 4,52 (q, J = 7,1 Hz, 4H), 4,13 - 4,27 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,36 - 1,46 (m, 3H).

Ejemplo 11

15 ((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)(4-((4-etoxi-7H-pirroló[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)metanona (E11)



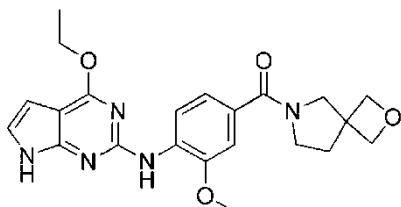
20 El compuesto del título **E11** se preparó de acuerdo con el procedimiento general 5 para la reacción de Buchwald, comenzando por 2-cloro-4-etoxi-7H-pirroló-[2,3-*d*]pirimidina (que se puede preparar de acuerdo con D1) y (4-amino-3-metoxifenil)((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)metanona (que se puede preparar de acuerdo con D56) como 49 mg de un sólido blanco. Rendimiento: 18,97 %.

LCMS: 426[M+H] $^+$. t_R =3,025. (Condición 1 de LCMS)

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CLOROFORMO-*d*) : δ 8,62 - 8,72 (m, 1 H), 8,41 -8,55 (m, 1 H), 7,57 - 7,70 (m, 1 H), 6,97 - 7,07 (m, 2 H), 6,90 - 6,80 (m, 1 H), 6,40 - 6,53 (m, 1 H), 4,58 (q, J = 6,9 Hz, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 3,47 - 3,71 (m, 2 H), 2,39 - 2,96 (m, 2 H), 1,61 - 1,64 (m, 2H), 1,49 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 0,97 - 1,35 (m, 6 H).

25 Ejemplo 12

(4-((4-etoxi-7H-pirroló-[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(2-oxa-6-azaespiro[3.4]octan-6-il)-metanona (E12)



30 El compuesto del título **E12** se preparó de acuerdo con el procedimiento general 5 para la reacción de Buchwald, comenzando por 2-cloro-4-etoxi-7H-pirroló-[2,3-*d*]pirimidina (que se puede preparar de acuerdo con D1) y (4-amino-3-metoxifenil)(2-oxa-6-azaespiro[3.4]octan-6-il)metanona (que se puede preparar de acuerdo con D57) como 15,3 mg de un sólido blanco. Rendimiento: 11,33 %.

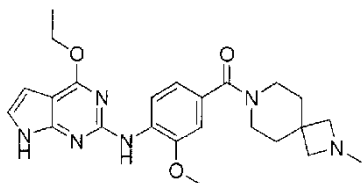
LCMS: 424[M+H] $^+$. t_R =2,38. (Condición 1 de LCMS)

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : δ 11,53 (br. s., 1H), 8,49 - 8,60 (m, 1H), 7,51 - 7,62 (m, 1H), 7,05 - 7,14 (m, 2H), 6,94

- 7,01 (m, 1H), 6,27 (br. s., 1H), 4,56 (br. s., 1H), 4,31 - 4,49 (m, 5H), 3,89 (s, 3H), 3,58 - 3,73 (m, 2H), 3,35 - 3,53 (m, 2H), 2,03 - 2,16 (m, 2H), 1,33 (t, 3H).

Ejemplo 13

5 (4-((4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(2-metil-2,7-diazaespiro-[3.5]-nonan-7-il)metanona (E13)



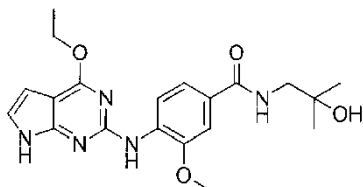
10 El compuesto del título **E13** se preparó de acuerdo con el procedimiento general 5 para la reacción de Buchwald, comenzando por 2-cloro-4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidina (que se puede preparar de acuerdo con D1) y 7-(4-amino-3-metoxibenzoil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (que se puede preparar de acuerdo con D58) as 24,3 mg de un sólido blanco. Rendimiento: 29,2 %.

LCMS: 451 [M+H]⁺. t_R=2,06. (Condición 1 de LCMS)

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 11,59 (br. s., 1H), 8,59 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,96 - 7,07 (m, 3H), 6,33 (dd, J = 3,3, 1,8 Hz, 1H), 4,51 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,40 - 3,50 (m, 4H), 3,01 (s, 4H), 2,51 (s, 8H), 2,26 (s, 3H), 1,69 (br. s., 4H), 1,40 (t, 3H).

15 Ejemplo 14

4-((4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-metoxibenzamida (E14)



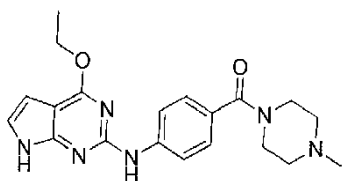
20 Una disolución de 4-((4-etoxi-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-metoxibenzamida (que se puede preparar de acuerdo con D96) (150 mg, 0,271 mmol) e hidróxido sódico (0,558 ml, 1,116 mmol, 2M en agua) en isopropanol (5 ml) se agitó durante la noche a 60 °C. La mezcla se concentró y se añadió HCl 2N hasta pH=7. La mezcla se extrajo luego con EA. La capa orgánica se secó y se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título **E14** (77 mg, 0,193 mmol, 71,1 % rendimiento) en la forma de un sólido blanco.

LCMS: 400[M+H]⁺. t_R=1,251. (Condición 2 de LCMS)

25 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11,60 (br. s., 1H), 8,64 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,18 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,44 - 7,61 (m, 2H), 7,07 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,52 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,27 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,41 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,12 (s, 6H).

Ejemplo 15

(4-((4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-2-il)amino)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (E15)



30 Una disolución de (4-((4-etoxi-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (que se puede preparar de acuerdo con D97) (250 mg, 0,468 mmol) e hidróxido sódico (0,23 ml, 0,47 mmol, 2M en agua) en isopropanol (5 ml) se agitó durante la noche a 60 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se vertió en agua y se extrajo con DCM (20 ml × 3). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM: MeOH=20:1) para dar el compuesto del título **E15** (56 mg, 0,147 mmol, 31,5 % rendimiento) en la forma de un sólido

35

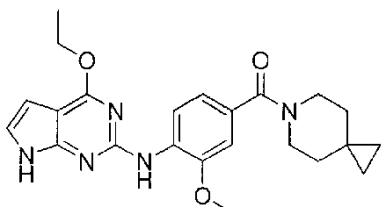
blanco.

LCMS: 381,1 [M+H]⁺. t_R=1,148. (Condición 2 de LCMS)

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,49 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,01 (d, 1H), 6,31 (d, 1H), 4,53 (dd, *J* = 9,0 Hz, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,30 (s, 4H), 2,18 (s, 3H), 1,40 (t, *J* = 9,0 Hz, 3H).

5 Ejemplo 16

(4-((4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-*d*]-pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(6-azaespiro-[2.5]octan-6-il)metanona (E16)



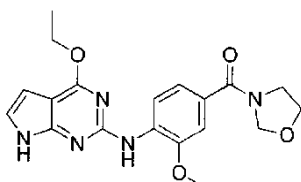
10 Una disolución de (4-((4-etoxi-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)metanona (que se puede preparar de acuerdo con D98) (150 mg, 0,261 mmol) e hidróxido sódico (0,558 ml, 1,116 mmol, 2M en agua) en isopropanol (5 ml) se agitó durante la noche a 60 °C. La mezcla se concentró y se añadió HCl 2N hasta pH=7. La mezcla luego se extrajo con EA. La capa orgánica se secó y se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título **E16** (90 mg, 0,214 mmol, 82 % rendimiento) en la forma de un sólido blanco.

LCMS: 422[M+H]⁺. t_R =1,456. (Condición 2 de LCMS)

15 ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,58 (br. s., 1H), 8,59 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,92 - 7,11 (m, 3H), 6,33 (s, 1H), 4,51 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,39 - 3,74 (m, 4H), 1,10- 1,60 (m, 7H), 0,36 (s, 4H).

Ejemplo 17

(4-((4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-*d*]-pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(oxazolidin-3-il) metanona (E17)



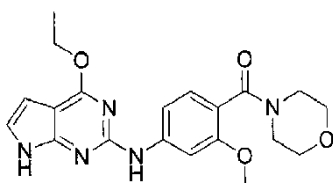
20 Una disolución de (4-((4-etoxi-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(oxazolidin-3-il)metanona (que se puede preparar de acuerdo con D99) (200 mg, 0,372 mmol) e hidróxido sódico (0,558 ml, 1,116 mmol, 2M en agua) en isopropanol (5 ml) se agitó durante la noche a 60 °C. La mezcla se concentró y se añadió HCl 2N hasta pH=7. La mezcla se extrajo luego con EA. La capa orgánica se secó y se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título **E17** (33 mg, 0,082 mmol, 22,09 % rendimiento) en la forma de un sólido blanco.

LCMS: 384[M+H]⁺. t_R=1,572. (Condición 2 de LCMS)

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,62 (br. s., 1H), 8,65 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,13 - 7,32 (m, 2H), 7,06 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,33 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,51 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,00 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,55 - 3,73 (m, 2H), 1,40 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

30 Ejemplo 18

(4-((4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-*d*]-pirimidin-2-il)amino)-2-metoxifenil)(morfolino)metanona (E18)



Una disolución de (4-((4-etoxi-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-2-metoxifenil)(morfolino)metanona (que se puede preparar de acuerdo con D100) (170 mg, 0,308 mmol) e hidróxido sódico (0,770 ml, 1,541 mmol, 2M en agua)

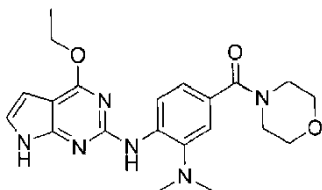
en isopropanol (5,0 ml) se agitó durante la noche a 60 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (20 ml × 3). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título **E18** (20 mg, 0,050 mmol, 16,13 % rendimiento) en la forma de un sólido blanco.

5 LCMS: 398[M+H]⁺. t_R=1,497. (Condición 2 de LCMS)

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,47 (br. s., 1H), 9,30 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,30 - 7,49 (m, 1H), 6,94 - 7,14 (m, 2H), 6,31 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,55 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,60 (br. s., 6H), 3,19 (br. s., 2H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 19

10 (3-(dimetilamino)-4-((4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)fenil)-(morfolino)metanona (E19)

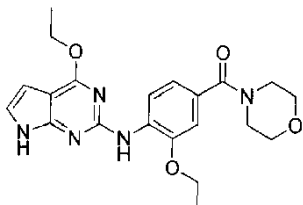


Una disolución de (3-(dimetilamino)-4-((4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)fenil)(morfolino)metanona (que se puede preparar de acuerdo con D101) (250 mg, 0,443 mmol) e hidróxido sódico (0,221 ml, 0,442 mmol, 2M en agua) en isopropanol (5,0 ml) se agitó durante la noche a 60 °C. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM (20 ml × 3). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM: CH₃OH=20:1) para dar el compuesto del título **E19** (62 mg, 0,151 mmol, 34,1 % rendimiento) en la forma de un sólido blanco.

15 LCMS: 411 [M+H]⁺. t_R=1,32. (Condición 2 de LCMS) ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,57 (s, 1H), 8,64 (d, 1H, J = 10,5 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,51 (dd, J = 8,5 Hz, 9,0 Hz, 2H), 5,9 (s, 4H), 3,52 (s, 4H), 2,65 (s, 6H), 1,39 (t, J = 9,0 Hz, 3H).

Ejemplo 20

20 (3-etoxi-4-((4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)fenil)(morfolino)metanona (E20)



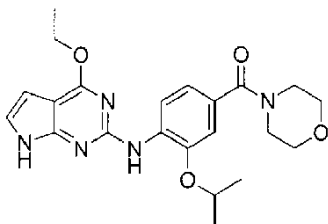
25 Una disolución de (3-etoxi-4-((4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)fenil)(morfolino)metanona (que se puede preparar de acuerdo con D102) (250 mg, 0,442 mmol) e hidróxido sódico (0,221 ml, 0,442 mmol, 2M en agua) en isopropanol (5,0 ml) se agitó durante la noche a 60 °C. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM (20 ml × 3). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM: CH₃OH=20:1) para dar el compuesto del título **E20** (96 mg, 0,233 mmol, 52,8 % rendimiento) en la forma de un sólido blanco.

30 LCMS: 412,1[M+H]⁺. t_R=1,31. (Condición 2 de LCMS)

¹H NMR(400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,57 (s, 1H), 8,61 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,04 (m, 3H), 6,32 (s, 1H), 4,53 (dd, J = 8,0 Hz, 9,0 Hz, 2H), 4,17 (dd, J = 8,0 Hz, 9,0 Hz, 2H), 3,59 (s, 4H), 3,51 (s, 4H), 1,41 (m,6H).

Ejemplo 21

(4-((4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-isopropoxifenil)(morfolino)metanona (E21)



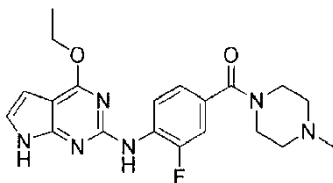
5 Una disolución de (4-((4-etoxi-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-isopropoxifenil)(morfolino)metanona (que se puede preparar de acuerdo con D103) (200 mg, 0,345 mmol) e hidróxido sódico (0,173 ml, 0,345 mmol, 2M en agua) en isopropanol (5,0 ml) se agitó durante la noche a 60 °C. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM (20 ml × 3). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM: CH₃OH=20:1) para dar el compuesto del título **E21** (67 mg, 0,157 mmol, 45,6 % rendimiento) en la forma de un sólido blanco.

10 LCMS: 426,2[M+H]⁺. t_R=1,36. (Condición 2 de LCMS)

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,57 (s, 1H), 8,63 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,04 (m, 3H), 6,32 (s, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,51(dd, *J* = 8,0 Hz, 9,0 Hz, 2H), 3,59 (s, 4H), 3,51 (s, 4H), 1,39 (t, *J* = 8,5 Hz, 3H), 1,35 (d, *J* = 7,5 Hz, 6H).

Ejemplo 22

(4-((4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-fluorofenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (E22)



15 Una disolución de (4-((4-etoxi-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-fluorofenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (que se puede preparar de acuerdo con D104) (100 mg, 0,181 mmol) e hidróxido sódico (0,181 ml, 0,362 mmol, 2M en agua) en THF (10 ml) se agitó durante la noche a 50 °C. La mezcla de reacción se vertió en EtOAc (20 ml) y se extrajo con agua (3×30 ml). La capa orgánica se evaporó al vacío y el producto bruto se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título **E22** (16 mg, 0,039 mmol, 21,30 % rendimiento) en la forma de un sólido blanco.

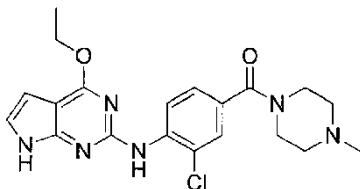
20

LCMS: 399[M+H]⁺. t_R = 1,513. (Condición 2 de LCMS)

25 ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,51 (br. s., 1H), 8,55 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,26 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,98 - 7,04 (m, 1H), 6,27 - 6,34 (m, 1H), 4,46 - 4,53 (m, 2H), 3,50 (br. s., 4H), 2,32 (br. s., 4H), 2,20 (s, 3H), 1,38 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 23

(3-cloro-4-((4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (E23)



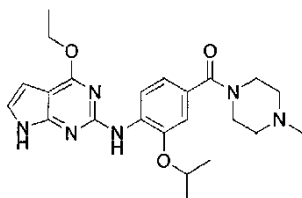
30 Una disolución de (3-cloro-4-((4-etoxi-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (que se puede preparar de acuerdo con D123) (40 mg, 0,070 mmol) e hidróxido sódico (1 ml, 2,0 mmol, 2M en agua) en metanol (3 ml) se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título **E23** (18 mg, 0,042 mmol, 59,9 % rendimiento) en la forma de un sólido blanco.

LCMS: 415[M+H]⁺. t_R=1,582. (Condición 2 de LCMS)

^1H NMR (400MHz, METANOL- d_4): δ 8,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,58 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,68 (br. s., 4H), 2,50 (br. s., 4H), 2,35 (s, 3H), 1,48 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 24

- 5 (4-((4-etoxi-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-isopropoxifenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (E24)



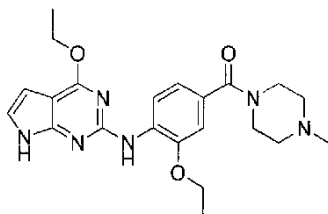
10 Una disolución de (4-((4-etoxi-7-tosil-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-isopropoxifenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (que se puede preparar de acuerdo con D105) (100 mg, 0,169 mmol) e hidróxido sódico (0,169 ml, 0,337 mmol, 2M en agua) en THF (10 ml) se agitó durante la noche a 50 °C. La mezcla de reacción se vertió en EtOAc (20 ml) y se extrajo con agua (3 × 30 ml). La capa orgánica se evaporó al vacío y el producto bruto se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título **E24** (45 mg, 0,100 mmol, 59,0 % rendimiento) en la forma de un sólido amarillo.

LCMS: 437[M+H]⁺. t_R = 1,626. (Condición 2 de LCMS)

15 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,57 (br. s., 1H), 8,62 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,91 - 7,10 (m, 3H), 6,34 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,67 - 4,82 (m, 1H), 4,52 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,51 (br. s., 4H), 2,32 (br. s., 4H), 2,20 (s, 3H), 1,41 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,36 (d, J = 6,0 Hz, 6H).

Ejemplo 25

- (3-etoxi-4-((4-etoxi-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (E25)



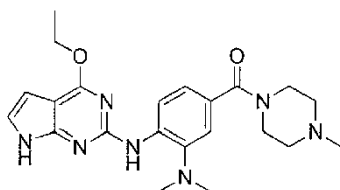
20 Una disolución de (3-etoxi-4-((4-etoxi-7-tosil-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (que se puede preparar de acuerdo con D106) (100 mg, 0,173 mmol) e hidróxido sódico (0,173 ml, 0,346 mmol, 2M en agua) en THF (10 ml) se agitó durante la noche a 60 °C. La mezcla de reacción se vertió en EtOAc (20 ml) y se extrajo con agua (3 × 30 ml). La capa orgánica se evaporó al vacío y el producto bruto se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título **E25** (60 mg, 0,140 mmol, 81 % rendimiento) en la forma de un sólido amarillo.

25 LCMS: 425[M+H]⁺. t_R = 1,583. (Condición 2 de LCMS)

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,58 (br. s., 1H), 8,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,92 - 7,12 (m, 3H), 6,34 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,52 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,19 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,52 (br. s., 4H), 2,32 (br. s., 4H), 2,20 (s, 3H), 1,42 (m, 6H).

Ejemplo 26

- 30 (3-(dimetilamino)-4-((4-etoxi-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)(4-metilpiperazin-1-il) metanona (E26)



A una disolución de (3-(dimetilamino)-4-((4-etoxi-7-tosil-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (que se puede preparar de acuerdo con D107) (100 mg, 0,173 mmol) en THF (10 ml) se le añadió NaOH (0,173 ml, 0,346 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 60 °C. La mezcla de reacción se vertió

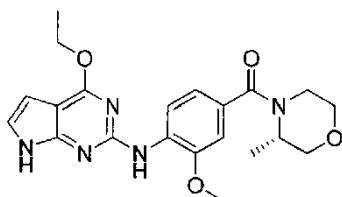
en EtOAc (20 ml) y se lavó con agua (3 × 30 ml). La capa orgánica se evaporó al vacío y el producto bruto se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título **E26** (50 mg, 0,116 mmol, 66,8 % rendimiento) en la forma de un sólido blanco.

LCMS: 425[M+H]⁺. t_R=1,59. (Condición 2 de LCMS)

- 5 ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,58 (br. s., 1H), 8,63 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,26 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,12 - 7,22 (m, 1H), 6,99 - 7,10 (m, 1H), 6,34 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 4,52 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,52 (br. s., 4H), 2,66 (s, 6H), 2,32 (br. s., 4H), 2,20 (s, 3H), 1,41 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 27

(S)-4-((4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(3-metilmorfolino)metanona (E27)



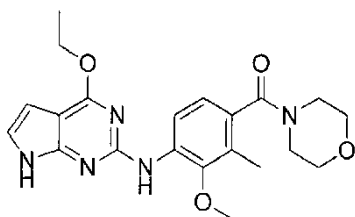
- 10 Una disolución de (S)-4-((4-etoxi-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(3-metilmorfolino)metanona (que se puede preparar de acuerdo con D108) (250 mg, 0,442 mmol) e hidróxido sódico (0,221 ml, 0,442 mmol, 2M en agua) en isopropanol (5,0 ml) se agitó durante la noche a 60 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se vertió en salmuera, se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 3). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml × 3), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE: EA=1:1) para dar el compuesto del título **E27** (80 mg, 0,194 mmol, 44,0 % rendimiento) en la forma de un sólido blanco.

LCMS: 412[M+H]⁺. t_R = 1,305. (Condición 2 de LCMS)

- 20 ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,57 (s, 1H), 8,60 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,00 (m, 3H), 6,32 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,52 (dd, *J* = 9,0 Hz, 2H), 4,17 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,79 (m, 2H), 3,59 (2H, m), 3,42 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 1,38 (t, *J* = 9,0 Hz, 3H), 1,26 (d, *J* = 8,0 Hz, 3H).

Ejemplo 28

4-((4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxi-2-metilfenil)(morfolino)metanona (E28)



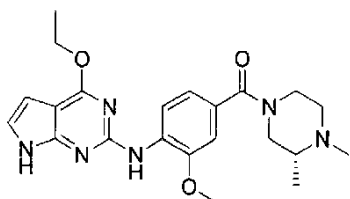
- 25 Una disolución de 4-((4-etoxi-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxi-2-metilfenil)(morfolino)metanona (que se puede preparar de acuerdo con D109) (250 mg, 0,442 mmol) e hidróxido sódico (0,221 ml, 0,442 mmol, 2M en agua) en isopropanol (5,0 ml) se agitó durante la noche a 60 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se vertió en salmuera, se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 3). La capa orgánica se lavó luego con salmuera (20 ml × 3), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE: EA=1:1) para dar el compuesto del título **E28** (125 mg, 0,304 mmol, 68,7 % rendimiento) en la forma de un sólido blanco.

LCMS: 412[M+H]⁺. t_R=1,248. (Condición 2 de LCMS)

- 35 ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,53 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,95 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 6,31 (m, 1H), 4,51 (dd, *J* = 9,0 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,63 (m, 4H), 3,49 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,38 (t, *J* = 9,0 Hz, 3H).

Ejemplo 29

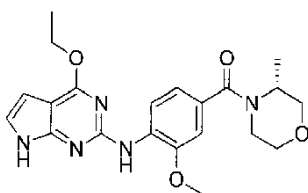
(R)-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)-(4-((4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)metanona (E29)



- 5 Una disolución de (R)-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)-(4-((4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)metanona (que se puede preparar de acuerdo con D110) (150mg, 0,259 mmol) e hidróxido sódico (0,389 ml, 0,778 mmol) en isopropanol (5 ml) se agitó durante la noche a 60 °C. La mezcla se concentró y se añadió HCl 2N hasta pH=7. La mezcla se extrajo luego con EA. La capa orgánica se secó y se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título **E29** (15 mg, 0,035 mmol, 13,63 % rendimiento) en la forma de un sólido blanco.
- 10 LCMS: 425[M+H]⁺. t_R=1,572. (Condición 2 de LCMS) ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,36 - 11,72 (m, 1H), 8,59 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,62 (br. s., 1H), 6,78 - 7,20 (m, 3H), 6,32 (br. s., 1H), 4,50 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,92 (br. s., 3H), 2,61 - 2,86 (m, 1H), 2,18 (br. s., 3H), 2,07 (br. s., 2H), 1,39 (t, J = 6,4 Hz, 3H), 0,77 - 1,10 (m, 3H).

Ejemplo 30

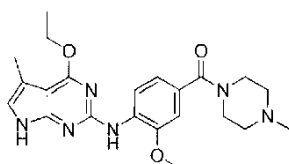
(R)-(4-((4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(3-metilmorfolino)metanona (E30)



- 15 Una disolución de (R)-(4-((4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(3-metilmorfolino)metanona (que se puede preparar de acuerdo con D111)(40 mg, 0,071 mmol) e hidróxido sódico (1 ml, 2,0 mmol, 2M en agua) en metanol (3 ml) se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título **E30** (17 mg, 0,041 mmol, 58,4 % rendimiento) en la forma de un sólido blanco. LCMS: 412[M+H]⁺. t_R=1,610. (Condición 2 de LCMS)
- 20 ¹H NMR (400MHz, METANOL-*d*₄): δ 8,75 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,00 - 7,11 (m, 2H), 6,95 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,57 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,20 - 4,46 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,80 - 3,97 (m, 2H), 3,60 - 3,76 (m, 2H), 3,38 - 3,59 (m, 2H), 1,48 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,40 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 31

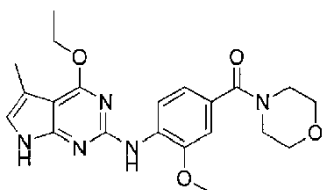
(4-((4-etoxi-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (E31)



- 30 Una disolución de (4-((4-etoxi-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(morfolino)metanona (que se puede preparar de acuerdo con D112) (60 mg, 0,104 mmol) e hidróxido sódico (2 ml, 4,00 mmol, 2M en agua) en isopropanol (5 ml) se agitó durante la noche a 60 °C. La mezcla se concentró y se añadió HCl 2N hasta pH=7. La mezcla se extrajo luego con EA. La capa orgánica se secó y se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título **E31**(10 mg, 0,024 mmol, 22,72 % rendimiento) en la forma de un sólido blanco.
- LCMS: 425 [M+H]⁺. t_R=1,333. (Condición 2 de LCMS)
- 35 ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,12 - 11,27 (m, 1H), 8,58 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,89 - 7,08 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,47 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,50 (br. s., 4H), 2,31 (br. s., 4H), 2,25 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 32

(4-((4-etoxi-5-metil-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(morfolino)metanona (E32)



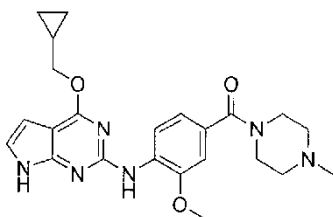
5 Una disolución de (4-((4-etoxi-5-metil-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (que se puede preparar de acuerdo con D113) (150 mg, 0,265 mmol) e hidróxido sódico (2 ml, 4,00 mmol, 2M en agua) en isopropanol (5 ml) se agitó durante la noche a 60 °C. La mezcla se concentró y se añadió HCl 2N hasta pH=7. La mezcla se extrajo luego con EA. La capa orgánica se secó y se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título **E32** (9 mg, 0,022 mmol, 8,25 % rendimiento) en la forma de un sólido blanco.

10 LCMS: 412 [M+H]⁺. t_R=1,311. (Condición 2 de LCMS)

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,22 (br. s., 1H), 8,45 - 8,70 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,06 (s, 2H), 6,76 (s, 1H), 4,48 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,61 (br. s., 4H), 3,49 - 3,56 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 1,39 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 33

(4-((4-(ciclopropilmetoxi)-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(4-metilpiperazin-1-il) metanona (E33)



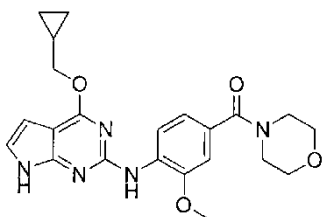
15 Una disolución de 2-cloro-4-(ciclopropilmetoxi)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (que se puede preparar de acuerdo con D87) (150 mg, 0,671 mmol), (4-amino-3-metoxifenil)(4-metilpiperazin-1-il) metanona (201 mg, 0,805 mmol), xantphos (39,2 mg, 0,068 mmol), Pd₂(dba)₃ (31,3 mg, 0,034 mmol) y K₂CO₃ (282 mg, 2,039 mmol) en 2-butanol (2,0 ml) se irradió por microondas a 120 °C durante 45 min. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (20 ml × 3). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM: MeOH=20:1) para dar el compuesto del título **E33** (80 mg, 0,183 mmol, 27,3 % rendimiento) en la forma de un sólido blanco.

20 LCMS: 437 [M+H]⁺. t_R=1,292. (Condición 2 de LCMS)

25 ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,59 (s, 1H), 8,60 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,03 (m, 3H), 8,35 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,29 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,52 (m, 8H), 1,31 (m, 1H), 0,58 (m, 2H), 0,38 (m, 2H).

Ejemplo 34

(4-((4-(ciclopropilmetoxi)-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(morfolino)metanona (E34)



30 Una disolución de 2-cloro-4-(ciclopropilmetoxi)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (que se puede preparar de acuerdo con D87) (150 mg, 0,671 mmol), (4-amino-3-metoxifenil)(morfolino)metanona (190 mg, 0,805 mmol), xantphos (39,2 mg, 0,068 mmol), Pd₂(dba)₃ (31,3 mg, 0,034 mmol) y K₂CO₃ (282 mg, 2,039 mmol) en 2-butanol (2,0 ml) se irradió en microondas a 120 °C durante 45 min. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (20 ml × 3). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM: MeOH=20:1) para dar el compuesto del título **E34**

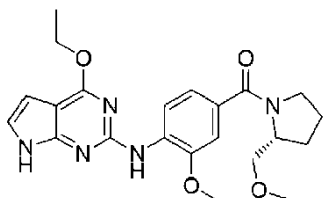
(107 mg, 0,253 mmol, 37,7 % rendimiento) en la forma de un sólido blanco.

LCMS: 424[M+H]⁺. t_R=1,32. (Condición 2 de LCMS)

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,59 (1H, s), 8,60 (1H, d, *J* = 10,5 Hz), 7,62 (1H, s), 7,03 (3H, m), 8,35 (1H, d, *J* = 4,0 Hz), 4,29 (2H, d, *J* = 9,0 Hz), 3,91 (3H, s), 3,52 (8H, m), 1,31 (1H, m), 0,58 (2H, m), 0,38 (2H, s).

5 Ejemplo 35

(*R*)-(4-((4-etoxi-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)metanona (E35)



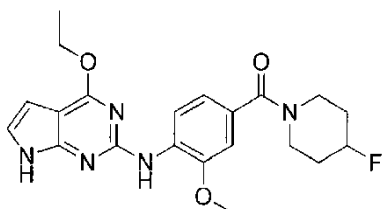
Una disolución de (*R*)-(4-((4-etoxi-7-tosil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)metanona (que se puede preparar de acuerdo con D125) (160 mg, 0,276 mmol) y NaOH (166 mg, 4,14 mmol) en isopropanol (5 ml) y agua (5,00 ml) se agitó a 60 °C durante 4 horas. La mezcla se diluyó con EA, se lavó con agua. La capa orgánica se secó y se concentró. El producto bruto se purificó por MDAP (fase móvil básica) para dar el compuesto del título **E35** (51 mg, 0,120 mmol, 43,4 % rendimiento) en la forma de un sólido blanco.

LCMS: 426[M+H]⁺. t_R=3,213. (Condición 1 de LCMS)

¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8,56 - 8,71 (m, 1 H), 8,32 - 8,52 (m, 1 H), 7,60 - 7,72 (m, 1 H), 7,08 - 7,24 (m, 2 H), 6,78 - 6,96 (m, 1 H), 6,33 - 6,58 (m, 1 H), 4,58 (d, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 4,38 - 4,51 (m, 1 H), 3,96 (s, 3 H), 3,53 - 3,77 (m, 4 H), 3,25 - 3,49 (m, 3 H), 1,88 - 2,14 (m, 3 H), 1,68 - 1,83 (m, 1 H), 1,49 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H).

Ejemplo 36

(4-((4-etoxi-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(4-fluoropiperidin-1-il)metanona (E36)



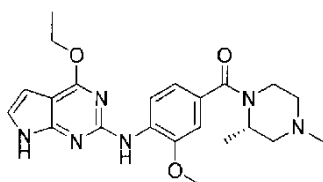
Una disolución de 2-cloro-4-etoxi-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidina (que se puede preparar de acuerdo con D1) (60 mg, 0,304 mmol), (4-amino-3-metoxifenil)(4-fluoropiperidin-1-il)metanona (que se puede preparar de acuerdo con D74) (122 mg, 0,334 mmol), Pd₂(dba)₃ (13,90 mg, 0,015 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (15,05 mg, 0,032 mmol) y carbonato de potasio (126 mg, 0,911 mmol) en 2-butanol (6 ml) se irradió con microondas hasta 120 °C durante 45 min. La mezcla se filtró con Celite y la disolución se concentró. El producto bruto se purificó por MADP (fase móvil básica) para dar el compuesto del título **E36** (30,5 mg, 0,070 mmol, 23,08 % rendimiento) en la forma de un sólido blanco.

LCMS: 414[M+H]⁺. t_R=3,19. (Condición 1 de LCMS)

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,52 (br. s., 1H), 8,53 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,85 - 7,07 (m, 3H), 6,26 (dd, *J* = 3,2, 1,7 Hz, 1H), 4,72 - 5,03 (m, 1H), 4,44 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,76 - 4,00 (m, 3H), 3,54 (br. s., 4H), 1,67 (br. s., 4H), 1,33 (t, 3H).

Ejemplo 37

(*S*)-(2,4-dimetilpiperazin-1-il)(4-((4-etoxi-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)metanona (E37)



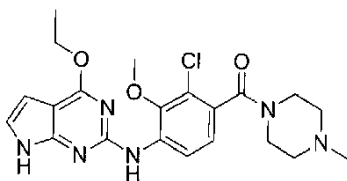
Una disolución de (S)-(2,4-dimetilpiperazin-1-il)(4-((4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)metanona (que se puede preparar de acuerdo con D114) (100 mg, 0,173 mmol) e hidróxido sódico (0,259 ml, 0,518 mmol, 2M en agua) en isopropanol (5 ml) se agitó durante la noche a 60 °C. La mezcla se concentró y se añadió HCl 2N hasta pH=7. La mezcla se extrajo luego con EA. La capa orgánica se secó y se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título **E37** (7 mg, 0,016 mmol, 9,54 % rendimiento) en la forma de un sólido blanco.

LCMS: 425[M+H]⁺. t_R=1,262. (Condición 2 de LCMS)

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,58 (br. s., 1H), 8,60 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,80 - 7,17 (m, 3H), 6,10 - 6,47 (m, 1H), 4,52 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,75 - 3,92 (m, 1H), 3,19 (br. s., 1H), 2,58 - 2,83 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,04 (dd, *J* = 11,3, 3,5 Hz, 1H), 1,87 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 1,41 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,29 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 38

(2-cloro-4-((4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (E38)



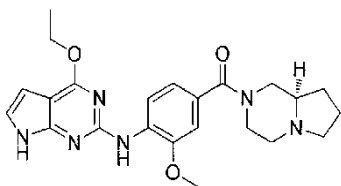
Una disolución de (2-cloro-4-((4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (que se puede preparar de acuerdo con D115) (100 mg, 0,167 mmol) e hidróxido sódico (1 ml, 2,000 mmol, 2M en agua) en metanol (3 ml) se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla se extrajo luego con EA. La capa orgánica se secó y se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título **E38** (6 mg, 0,013 mmol, 8,08 % rendimiento) en la forma de un sólido blanco.

LCMS: 412[M+H]⁺. t_R=1,564. (Condición 2 de LCMS)

¹H NMR (400MHz, METANOL-*d*₄): δ 8,69 - 8,79 (m, 1H), 7,04 - 7,11 (m, 1H), 6,87 - 7,01 (m, 1H), 6,39 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,51 - 4,61 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,80 (br. s., 2H), 3,33 - 3,39 (m, 2H), 2,37 - 2,60 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,48 (t, 3H)

Ejemplo 39

(R)-4-((4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil(hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)metanona (E39)



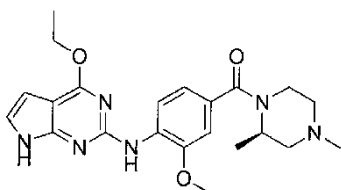
Una disolución de (R)-4-((4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil(hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)metanona (que se puede preparar de acuerdo con D116) (250 mg, 0,423 mmol) e hidróxido sódico (16,93 mg, 0,423 mmol) en isopropanol (5 ml) se agitó durante la noche a 60 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se vertió en agua y se extrajo con DCM (20 ml × 3). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM: MeOH=30:1) para dar el compuesto del título **E39** (60 mg, 0,137 mmol, 32,5 % rendimiento) en la forma de un sólido blanco.

LCMS: 437[M+H]⁺. t_R=1295. (Condición 2 de LCMS)

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,45 - 11,70 (m, 1H), 8,60 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,04 (s, 3H), 6,33 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 4,51 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,33 (s, 4H), 2,99 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,06 (q, *J* = 8,5 Hz, 2H), 1,87 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 1,60 - 1,80 (m, 3H), 1,40 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,17 - 1,34 (m, 1H).

Ejemplo 40

(R)-(2,4-dimetilpiperazin-1-il)(4-((4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)-amino)-3-metoxifenil)metanona (E40)



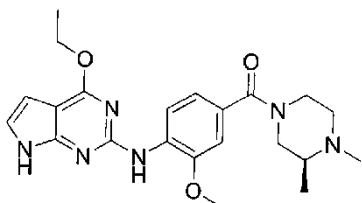
5 Una disolución de (R)-(2,4-dimetilpiperazin-1-il)(4-((4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)metanona (que se puede preparar de acuerdo con D117) (150 mg, 0,259 mmol) e hidróxido sódico (0,389 ml, 0,778 mmol, 2M en agua) en isopropanol (5 ml) se agitó durante la noche a 60 °C. La mezcla se concentró y se añadió HCl 2N hasta pH=7. La mezcla se extrajo luego con EA. La capa orgánica se secó y se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título **E40** (27 mg, 0,064 mmol, 24,54 % rendimiento) en la forma de un sólido blanco.

10 LCMS: 425[M+H]⁺. t_R = 1,305. (Condición 2 de LCMS)

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11,58 (br. s., 1H), 8,59 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,80 - 7,16 (m, 3H), 6,32 (br. s., 1H), 4,49 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,15 - 4,40 (m, 1H), 3,91 (s, 4H), 3,16 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 2,56 - 2,79 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,73 - 2,06 (m, 2H), 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,26 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 41

15 (S)-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)(4-((4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)metanona (E41)



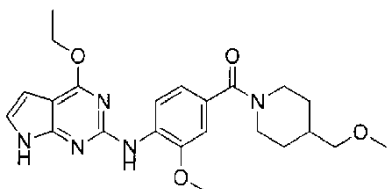
20 Una disolución de (S)-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)(4-((4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)metanona (que se puede preparar de acuerdo con D118) (220 mg, 0,371 mmol) e hidróxido sódico (0,069 ml, 0,138 mmol, 2M en agua) en isopropanol (5 ml) se agitó a 60 °C durante 3 horas. La mezcla se concentró y se añadió HCl 2N hasta pH=7. La mezcla se extrajo luego con EA. La capa orgánica se secó y se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título **E41** (50 mg, 0,118 mmol, 85 % rendimiento) en la forma de un sólido blanco.

LCMS: 425[M+H]⁺. t_R = 1,575. (Condición 2 de LCMS)

25 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11,59 (br. s., 1H), 8,60 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,98 - 7,09 (m, 3H), 6,33 (br. s., 1H), 4,51 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,60 - 2,85 (m, 1H), 2,51 - 2,55 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,86 - 1,10 (m, 3H).

Ejemplo 42

(4-((4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(4-(metoximetil)piperidin-1-il)metanona (E42)



30 Una disolución de (4-((4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(4-(metoximetil)piperidin-1-il)metanona (que se puede preparar de acuerdo con D127) (220 mg, 0,371 mmol) e hidróxido sódico (4 ml, 8,00 mmol, 2M en agua) en isopropanol (5 ml) se agitó durante la noche a 60 °C. La mezcla se concentró y se añadió HCl 2N hasta pH=7. La mezcla se extrajo luego con EA. La capa orgánica se secó y se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título **E42** (45 mg, 0,102 mmol, 27,6 % rendimiento) en la forma de un sólido blanco.

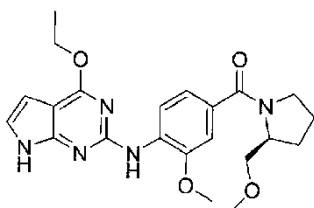
35

LCMS: 440[M+H]⁺. t_R=1,383. (Condición 2 de LCMS)

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11,58 (br. s., 1H), 8,59 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,95 - 7,09 (m, 3H), 6,33 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,51 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,34 (s, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,21 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,67 - 3,11 (m, 2H), 1,58 - 1,92 (m, 3H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,96 - 1,27 (m, 2H).

5 Ejemplo 43

(S)-4-((4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)metanona (E43)



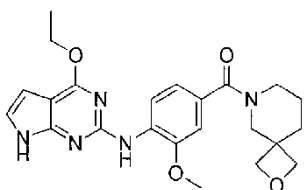
10 Una disolución de (S)-4-((4-etoxi-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)metanona (que se puede preparar de acuerdo con D126) (100 mg, 0,173 mmol) e hidróxido sódico (104 mg, 2,59 mmol) en isopropanol (5,0 ml) y agua (5,0 ml) se agitó a 60 °C durante 4 horas. La mezcla se diluyó con EA y se lavó con agua. La capa orgánica se secó y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (Cartucho Biotage SNAP, KP-C18-HS 120g, 5%~95% MeCN/H₂O, 0,05% amoniaco) para dar el compuesto del título **E43** (41 mg, 0,096 mmol, 55,9 % rendimiento) en la forma de un sólido amarillo.

LCMS: 426[M+H]⁺. t_R=3,213.(Condición 1 de LCMS)

15 ¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d): δ 8,52 - 8,81 (m, 2 H), 7,64 (s, 1 H), 7,12 - 7,23 (m, 2 H), 6,70 - 6,95 (m, 1 H), 6,29 - 6,55 (m, 1 H), 4,58 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,34- 4,53 (m, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 3,52 - 3,77 (m, 4 H), 3,40 (s, 3 H), 2,03 - 2,14 (m, 1 H), 1,90 - 2,03 (m, 2 H), 1,75 - 1,82 (m, 1 H), 1,49 (t, J = 7,1 Hz, 3 H).

Ejemplo 44

(4-((4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil(2-oxa-6-azaespiro-[3.5]nonan-6-il)metanona (E44)



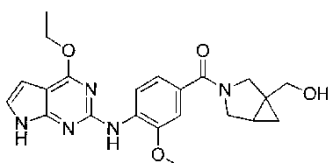
20 Una disolución de (4-((4-etoxi-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil(2-oxa-6-azaespiro[3.5]nonan-6-il)metanona (que se puede preparar de acuerdo con D129) (150 mg, 0,254 mmol) e hidróxido sódico (0,254 ml, 0,507 mmol, 2M en agua) en THF (10 ml) se agitó a 60 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en EtOAc (20 ml) y se extrajo con agua (3 × 30 ml). La capa orgánica se evaporó al vacío y se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título **E44** (30 mg, 0,069 mmol, 27,0 % rendimiento) en la forma de un sólido blanco.

LCMS: 437,8[M+H]⁺. t_R=1,396. (Condición 2 de LCMS)

30 ¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d): δ 9,20 - 9,45 (m, 1H), 8,65 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,93 - 7,06 (m, 2H), 6,81 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,44 (br. s., 1H), 4,58 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,24 - 4,50 (m, 4H), 3,94 (s, 3H), 3,74 - 3,90 (m, 2H), 3,52 (br. s., 2H), 1,89 - 1,95 (m, 2H), 1,56 (br. s., 2H), 1,49 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 45

(±)-4-((4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil(1-(hidroximetil)-3-azabicyclo-[3.1.0]-hexan-3-il)metanona (E45)



35 Una disolución de (4-((4-etoxi-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil(1-(hidroximetil)-3-

azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)metanona (que se puede preparar de acuerdo con D128) (110 mg, 0,190 mmol) e hidróxido sódico (114 mg, 2,86 mmol) en isopropanol (5 ml) y agua (5,00 ml) se agitó a 60 °C durante 4 horas. La mezcla se diluyó con EA, se lavó con agua. La capa orgánica se secó y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (Cartucho Biotage SNAP, KP-C18-HS 120 g, 5%~95% MeCN/H₂O, 0,05% amoniaco) para dar el compuesto del título **E45** (71 mg, 0,168 mmol, 88 % rendimiento) en la forma de un sólido amarillo.

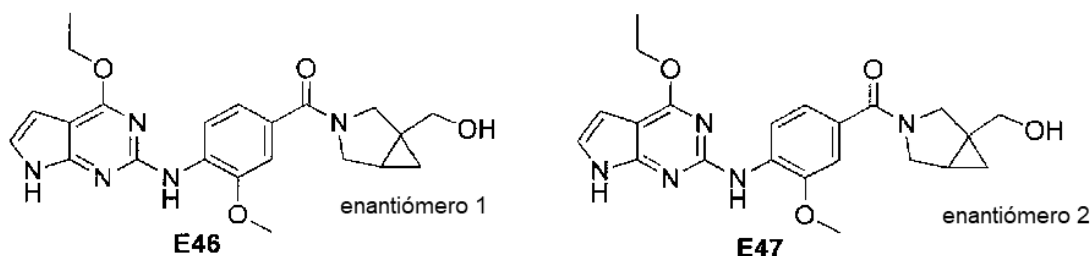
LCMS: 424[M+H]⁺. t_R=2,737.(Condición 1 de LCMS)

¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8,57 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 7,56 (s, 1 H), 7,02 (s, 2 H), 6,75 - 6,84 (m, 1 H), 6,33 - 6,42 (m, 1 H), 4,51 (q, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 4,11 - 4,30 (m, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,37 - 3,79 (m, 5 H), 1,38 - 1,47 (m, 4 H), 0,71 (d, *J* = 5,4 Hz, 1 H), 0,42 (t, *J* = 4,6 Hz, 1 H).

Ejemplos 46 y 47

Enantiómero 1: (4-((4-etoxi-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(1-(hidroximetil)-3-azabicyclo-[3.1.0]-hexan-3-il)metanona (E46)

Enantiómero 2: (4-((4-etoxi-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(1-(hidroximetil)-3-azabicyclo-[3.1.0]-hexan-3-il)metanona (E47)



Los compuestos del título **E46** (18,0 mg, 30,0 % rendimiento) y **E47** (20,0 mg, 33,3 % rendimiento) se proporcionaron por separación quiral de **E45** en la forma de sólidos grises. (HPLC quiral: Co-disolvente: MeOH; Columna AS-H (4,6*250mm, 5μm); Fase móvil: n-Hexano (0,1%DEA): EtOH (0,1%DEA) =80:20; Flujo: 1,0 ml/min; Temperatura: 40; Longitud de onda: 214nm&254nm)

E46: LCMS: 424[M+H]⁺. t_R=1,18 min. (Condición 2 de LCMS)

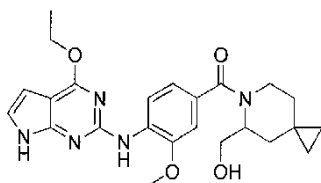
HPLC quiral: t_R =12,863 min. (Condiciones: Columna AS-H (4,6*250mm, 5μm); Fase móvil: n-Hexano (0,1%DEA): EtOH (0,1%DEA) =80:20) Estereoquímica absoluta desconocida individual ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,56 (1H, s), 8,58 (d, *J*=10,5 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,04 (m, 3H), 6,32 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,49 (dd, *J*=10,0 Hz, 2H), 4,01 (m, 4H), 3,96 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 1,39 (t, *J*=10,0 Hz, 4H), 0,71 (m, 1H), 0,27 (m, 1H).

E47: LCMS: 424[M+H]⁺. t_R =1,18 min. (Condición 2 de LCMS)

HPLC quiral: t_R = 16,540 min. (Condiciones: Columna AS-H (4,6*250mm, 5μm); Fase móvil: n-Hexano (0,1%DEA): EtOH (0,1%DEA) =80:20) Estereoquímica absoluta desconocida individual ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,56 (s, 1H), 8,58 (d, *J*=10,5 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,07 (m, 3H), 6,32 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,49 (dd, *J*=10,0 Hz, 2H), 3,91 (m, 4H), 3,76 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 1,39 (t, *J*=10,0 Hz, 4H), 0,71 (m, 1H), 0,27 (m, 1H).

Ejemplo 48

(±)-4-((4-etoxi-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(5-(hidroximetil)-6-azaespiro-[2.5]-octan-6-il)metanona (E48)



A una disolución de ácido 4-((4-etoxi-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxibenzoico (D129) (que se puede preparar de acuerdo con D130 (58,1 mg, 0,177 mmol) y 6-azaespiro-[2.5]-octan-5-ilmetanol (que se puede preparar de acuerdo con D48) (25 mg, 0,177 mmol) en DMF (2,0 ml) se le añadieron DIPEA (68,6 mg, 0,531 mmol) y HATU (135 mg, 0,354 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua

y se extrajo con DCM (20 ml × 3). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM: MeOH=20:1) para dar el compuesto del título **E48** (58 mg, 0,128 mmol, 72,6 % rendimiento) en la forma de un sólido blanco.

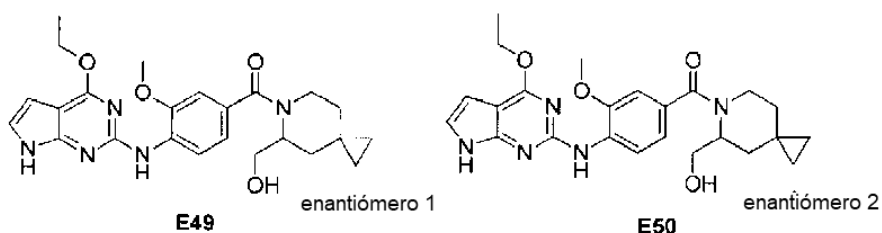
LCMS: 452[M+H]⁺. t_R=1,44. (Condición 2 de LCMS)

- 5 ¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,55 (s, 1H), 8,56 (d, *J*=10,5 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,04 (m, 3H), 6,31 (s, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,50 (dd, *J*=9,0 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,77 (s, 1H), 3,59 (s, 1H), 3,01 (s, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,38 (t, *J*=9,0 Hz, 3H), 1,04 (s, 1H), 0,86 (s, 1H), 0,40 (m, 2H), 0,22 (m, 2H).

Ejemplos 49 y 50

- 10 Enantiómero 1: (4-((4-etoxi-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(5-(hidroximetil)-6-azaespiro[2.5]octan-6-il)metanona (E49)

Enantiómero 2: (4-((4-etoxi-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(5-(hidroximetil)-6-azaespiro[2.5]octan-6-il)metanona (E50)



- 15 Los compuestos del título **E49** (7,0 mg, 14,0% rendimiento) y **E50** (7,0 mg, 14,0% rendimiento) se proporcionaron por separación quiral de **E48** en la forma de sólidos blancos. (HPLC quiral: Codisolvente: MeOH; Columna IC (4,6*250mm, 5um); Temperatura de la columna 38,3; Caudal de CO₂ 1,95; Caudal de codisolvente 1,05; % de codisolvente 35; Contrapresión 118; Flujo total 3; Longitud de onda de inicio PDA 214; Longitud de onda de parada PDA 359).

E49: LCMS: 452[M+H]⁺. t_R=1,31 min. (Condición 2 de LCMS)

- 20 HPLC quiral: t_R = 8,37 min. (Condiciones: IC (4,6*250mm, 5um); Codisolvente: MeOH; Codisolvente: 35 %) Estereoquímica absoluta desconocida individual

¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 7,12 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,64 (dd, *J*=10,0 Hz, 2H), 4,13 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,75 (s, 1H), 3,20 (s, 1H), 2,12 (m, 2H), 1,51 (t, 3H, *J*=10,0 Hz), 1,07 (m, 1H), 0,92 (m, 1H), 0,38 (m, 4H).

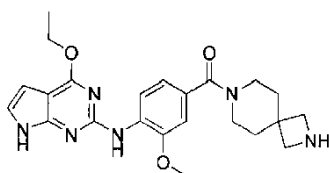
- 25 **E50**: LCMS: 452[M+H]⁺. t_R=1,31 min. (Condición 2 de LCMS)

HPLC quiral: t_R = 6,66 min. (Condiciones: IC (4,6*250mm, 5um); Codisolvente: MeOH; Codisolvente: 35 %) Estereoquímica absoluta desconocida individual

- 30 ¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 7,91 (s, 1H), 7,12 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,62 (dd, *J*=10,0 Hz, 2H), 4,16 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,76 (s, 1H), 3,25 (s, 1H), 2,11 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,51 (t, *J*=10,0 Hz, 3H), 1,07 (m, 1H), 0,91 (m, 1H), 0,40 (m, 4H).

Ejemplo 51

(4-((4-etoxi-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(2,7-diazaespiro-[3.5]nonan-7-il)metanona (E51)



- 35 Una disolución de *tert*-butil-7-(4-((4-etoxi-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxibenzoil)-2,7-diazaespiro-[3.5]-nonano-2-carboxilato (que se puede preparar de acuerdo con D131) (142 mg, 0,265 mmol) en DCM (10 ml) se añadió con TFA (0,102 ml, 1,323 mmol) lentamente a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla luego se concentró y el residuo se re-disolvió en metanol, se ajustó el pH=9 con

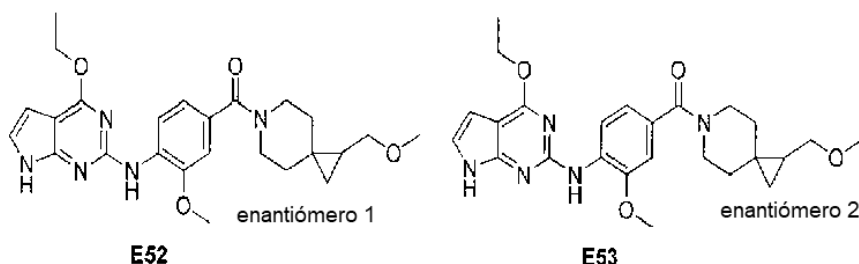
disolución de amoníaco y se purificó por cromatografía de fase inversa (Cartucho Biotage SNAP, KP-C18-HS 120 g, 5%~95% MeCN/H₂O, 0,05% amoníaco) para dar el compuesto del título **E51** (63 mg, 0,137 mmol, 51,8 % rendimiento) en la forma de un sólido blanco. LCMS: 437,8[M+H]⁺. t_R=2,00.(Condición 1 de LCMS)

5 ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) : δ 11,28 - 11,65 (m, 1H), 8,52 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,88 - 7,00 (m, 3H), 6,26 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 4,44 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,25 - 3,53 (m, 8H), 1,64 (br. s., 4H), 1,33 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplos 52 y 53

Enantiómero 1: (4-((4-etoxi-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(1-(metoximetil)-6-azaespiro-[2.5]-octan-6-il)metanona (E52)

10 Enantiómero 2: (4-((4-etoxi-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(1-(metoximetil)-6-azaespiro-[2.5]-octan-6-il)metanona (E53)



A una disolución de(4-((4-etoxi-7-tosil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(1-(metoximetil)-6-azaespiro[2.5]octan-6-il)metanona (que se puede preparar de acuerdo con D119) (170 mg, 0,274 mmol) en THF (5 ml) se le añadió hidróxido sódico (0,274 ml, 0,549 mmol, 2M en agua). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en EtOAc (20 ml) y se extrajo con agua (3 × 30 ml). La capa orgánica se evaporó al vacío para dar el producto bruto, que se purificó por HPLC quiral para dar el compuesto del título **E52** (30 mg, 0,064 mmol, 23,49 % rendimiento) y **E53** (30 mg, 0,064 mmol, 23,49 % rendimiento) en la forma de sólidos blancos. (Codisolvente de HPLC quiral: MeOH; Columna IC (4,6*250mm, 5um); Temperatura de la columna 39,1; Caudal de CO₂ 2,25; Caudal de codisolvente 0,75; Codisolvente % 25; Contrapresión 119; Flujo total 3; Longitud de onda de PDA 214; Longitud de parada de PDA 359).

E52: LCMS: 466[M+H]⁺. (Condición 2 de LCMS)

t_R=1,49 min. HPLC quiral: t_R=5,66 min. (Condiciones: IC (4.6*250mm, 5um); Codisolvente: MeOH; Codisolvente: 25 %). Estereoquímica absoluta desconocida individual

25 ¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*) : δ 8,65 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,38 (br. s., 1H), 7,61 (s, 1H), 6,96 - 7,09 (m, 2H), 6,87 (dd, *J* = 3,3, 2,0 Hz, 1H), 6,26 - 6,62 (m, 1H), 4,58 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,42 - 3,83 (m, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,25 (t, *J* = 9,5 Hz, 1H), 1,40 - 1,57 (m, 9H), 1,03 (br. s., 1H), 0,63 (dd, *J* = 8,5, 4,8 Hz, 1H), 0,29 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H).

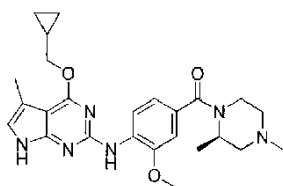
E53: LCMS: 466[M+H]⁺. t_R=1,49 min. (Condición 2 de LCMS)

30 HPLC quiral: t_R=7,89 min. (Condiciones: IC (4.6*250mm, 5um); Codisolvente: MeOH; Codisolvente: 35 %). Estereoquímica absoluta desconocida individual

¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*) : δ 8,65 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,43 (br. s., 1H), 7,61 (s, 1H), 6,93 - 7,14 (m, 2H), 6,86 (dd, *J* = 3,3, 2,0 Hz, 1H), 6,32 - 6,56 (m, 1H), 4,58 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,53 (dd, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,25 (t, *J* = 9,4 Hz, 1H), 1,21 - 1,57 (m, 9H), 0,97 - 1,11 (m, 1H), 0,63 (dd, *J* = 8,4, 4,6 Hz, 1H), 0,29 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H).

Ejemplo 54

35 (*R*)-4-((4-(ciclopropilmetoxi)-5-metil-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(2,4-dimetilpiperazin-1-il)metanona (E54)



Una disolución de (*R*)-4-((4-(ciclopropilmetoxi)-5-metil-7-tosil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(2,4-dimetilpiperazin-1-il)metanona (que se puede preparar de acuerdo con D120) (20mg, 0,032 mmol), hidróxido de

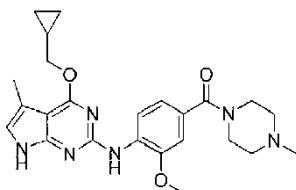
sodio (2 ml, 4,00 mmol, 2M en agua) en isopropanol (2 ml) se agitó durante la noche a 60 °C. La mezcla se concentró y se añadió HCl 2N hasta pH=7. La mezcla se extrajo luego con EA. La capa orgánica se secó y se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título **E54** (5 mg, 10,76 μ mol, 33,3 % rendimiento) en la forma de un sólido blanco.

5 LCMS: 465[M+H]⁺. t_R=1,582. (Condición 2 de LCMS)

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,16 (br. s., 1H), 8,55 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,92 - 7,00 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 4,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,69 (m, 1H), 3,10 - 3,23 (m, 1H), 2,56 - 2,77 (m, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,02 (dd, *J* = 11,3, 3,5 Hz, 1H), 1,75 - 1,91 (m, 1H), 1,23 - 1,30 (m, 4H), 0,49 - 0,62 (m, 2H), 0,32 - 0,43 (m, 2H).

Ejemplo 55

10 (4-((4-(ciclopropilmetoxi)-5-metil-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (E55)



Una disolución de (4-((4-(ciclopropilmetoxi)-5-metil-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (que se puede preparar de acuerdo con D121) (30 mg, 0,050 mmol) e hidróxido sódico (2 ml, 4,00 mmol, 2M en agua) en isopropanol (2 ml) se agitó durante la noche a 60 °C. La mezcla se concentró y se añadió HCl 2N hasta pH=7. La mezcla se extrajo luego con EA. La capa orgánica se secó y se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título **E55** (3 mg, 6,66 μ mol, 13,42 % rendimiento) en la forma de un sólido blanco.

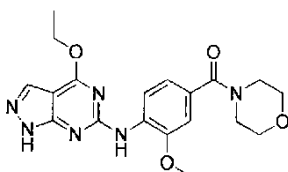
15 LCMS: 451 [M+H]⁺. t_R =1,511. (Condición 2 de LCMS)

LCMS: 451 [M+H]⁺. t_R =1,511. (Condición 2 de LCMS)

20 ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,17 (br. s., 1H), 8,58 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,97 - 7,05 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,30 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,53 (br. s., 4H), 2,33 (br. s., 4H), 2,28 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 0,79 - 0,89 (m, 1H), 0,53 - 0,63 (m, 2H), 0,40 (q, *J* = 4,8 Hz, 2H).

Ejemplo 56

(4-((4-etoxi-1H-pirazolo-[3,4-*d*]-pirimidin-6-il)amino)-3-metoxifenil)(morfolino)metanona (E56)



25 Una disolución de 6-cloro-4-etoxi-1H-pirazolo-[3,4-*d*]-pirimidina (que se puede preparar de acuerdo con D91) (180 mg, 0,906 mmol), (4-amino-3-metoxifenil)(morfolino)metanona (278 mg, 1,178 mmol), Pd₂(dba)₃ (41,5 mg, 0,045 mmol), carbonato de potasio (376 mg, 2,72 mmol) y dicalohexil(2',4',6'- triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (43,2 mg, 0,091 mmol) se irradió por microondas a 120 °C durante 1 hora. Después de la filtración, el filtrado se concentró y purificó por MDAP (fase móvil básica) para dar el compuesto del título **E56** en la forma de un sólido blanco. Rendimiento: 26,3%.

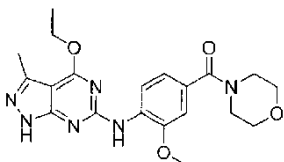
30

LCMS: 399[M+H]⁺. t_R =2,687. (Condición 1 de LCMS)

¹H NMR (400MHz, METANOL-*d*₄): δ 8,62 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,89 - 7,04 (m, 2H), 4,51 (q, *J* = 6,9 Hz, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,61 (br. s., 8H), 1,39 (t, 3H).

Ejemplo 57

35 (4-((4-etoxi-3-metil-1H-pirazolo-[3,4-*d*]-pirimidin-6-il)amino)-3-metoxifenil)(morfolino)metanona (E57)



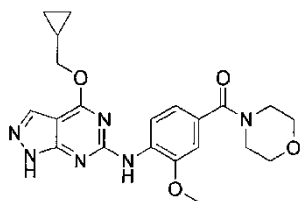
5 Una disolución de 6-cloro-4-etoxi-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (que se puede preparar de acuerdo con D92) (100 mg, 0,470 mmol), (4-amino-3-metoxifenil)(morfolino)metanona (111 mg, 0,470 mmol), Pd₂(dba)₃ (33 mg, 0,036 mmol), dicalohexil(2',4',6'-trisisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il) fosfina (35 mg, 0,073 mmol) y carbonato de potasio (195 mg, 1,411 mmol) en 2-butanol (12 ml) se irradió por microondas a 120 °C durante 1 hora. Después de la filtración, el filtrado se concentró y se purificó por MDAP (fase móvil básica) para dar el compuesto del título **E57** (25 mg, 0,061 mmol, 12,89 % rendimiento) en la forma de un sólido blanco.

LCMS: 413[M+H]⁺. t_R = 2,717. (Condición 1 de LCMS)

¹H NMR (400MHz, METANOL-*d*₄): δ 8,57 (s, 1H), 6,75 - 7,08 (m, 2H), 4,32 - 4,56 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,60 (br. s., 8H), 2,37 (s, 3H), 1,37 (m, 3H).

10 Ejemplo 58

(4-((4-(ciclopropilmetoxi)-1*H*-pirazolo-[3,4-*d*]pirimidin-6-il)amino)-3-metoxifenil)(morfolino)metanona (E58)



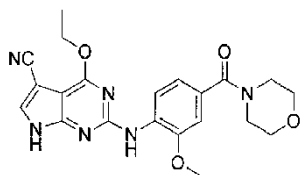
15 Una disolución de 6-cloro-4-(ciclopropilmetoxi)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (que se puede preparar de acuerdo con D93) (100 mg, 0,445 mmol), (4-amino-3-metoxifenil)(morfolino)metanona (105 mg, 0,445 mmol), Pd₂(dba)₃ (20,38 mg, 0,022 mmol), carbonato de potasio (185 mg, 1,335 mmol) y dicalohexil(2',4',6'-trisisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (21,22 mg, 0,045 mmol) en 2-butanol (10 ml) se irradió por microondas a 120 °C durante 1 hora. Después de filtrar, el filtrado se concentró y purificó por MDAP (fase móvil básica) para dar el compuesto del título **E58** (20 mg, 0,047 mmol, 10,59 % rendimiento) en la forma de un sólido blanco.

LCMS: 425[M+H]⁺. t_R = 2,911. (Condición 1 de LCMS)

20 ¹H NMR (400MHz, METANOL-*d*₄): δ 8,56 - 8,65 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 6,90 - 7,04 (m, 2H), 4,22 - 4,33 (m, 2H), 4,00 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,61 (br. s., 8H), 1,24 - 1,36 (m, 1H), 1,14 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,50 - 0,62 (m, 1H), 0,23 - 0,40 (m, 2H).

Ejemplo 59

4-etoxi-2-((2-metoxi-4-(morfolina-4-carbonil)fenil)amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonitrilo (E59)



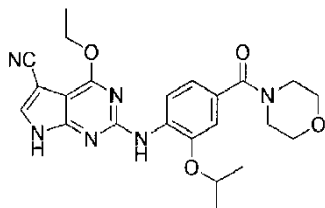
25 A 2-cloro-4-etoxi-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonitrilo (que se puede preparar de acuerdo con D94) (100 mg, 0,449 mmol), (9,9-dimetil-9*H*-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (26,0 mg, 0,045 mmol), carbonato de potasio (124 mg, 0,898 mmol) y Pd₂(dba)₃ (20,57 mg, 0,022 mmol) en 2-butanol (2 ml) se le añadió (4-amino-3-metoxifenil)(morfolino)metanona (106 mg, 0,449 mmol). La mezcla se irradió por microondas a 120 °C durante 45 min. La mezcla de reacción se vertió en EtOAc (20 ml) y se lavó con agua (3 × 30 ml). La capa orgánica se evaporó al vacío y se purificó por HPLC prep para dar el compuesto del título **E59** (7 mg, 0,013 mmol, 2,95 % rendimiento) en la forma de un sólido amarillo.

LCMS: 423[M+H]⁺. t_R = 1,722. (condición 3 de LCMS)

35 ¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 9,14 (br. s., 1H), 8,58 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,97 - 7,10 (m, 2H), 4,61 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,72 (br. s., 8H), 1,52 (t, 3H).

Ejemplo 60

4-etoxi-2-((2-isopropoxi-4-(morfolina-4-carbonil)-fenil)amino)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina-5-carbonitrilo (E60)

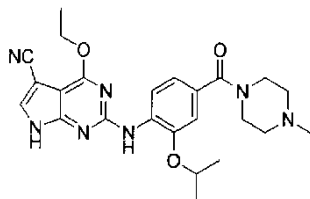


5 Una disolución de 2-cloro-4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrilo (que se puede preparar de acuerdo con D94) (50 mg, 0,225 mmol), (4-amino-3-isopropoxifenil)(morfolino)metanona (que se puede preparar de acuerdo con D68) (65,3 mg, 0,247 mmol), carbonato de potasio (93 mg, 0,674 mmol), Pd₂(dba)₃ (10,28 mg, 0,011 mmol) y dicitclohexil(2',4',6'-triiisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (10,71 mg, 0,022 mmol) en 2-butanol (5 ml) se irradió en microondas a 120 °C durante 1 hora. Después de la filtración, el filtrado se concentró y purificó por MDAP (fase móvil básica) para dar el compuesto del título **E60** (9 mg, 0,020 mmol, 8,90 % rendimiento) en la forma de un sólido blanco.

LCMS: 451 [M+H]⁺. t_R=3,089. (Condición 1 de LCMS)¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8,41 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,95 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,60 - 4,74 (m, 1H), 4,50 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,50 - 3,56 (m, 8H), 1,35 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,28 (d, J = 6,1 Hz, 6H).

Ejemplo 61

15 4-etoxi-2-((2-isopropoxi-4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-fenil)-amino)-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrilo (E61)

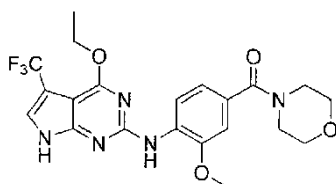


20 Una disolución de 2-cloro-4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrilo (que se puede preparar de acuerdo con D94) (100 mg, 0,449 mmol), (4-amino-3-isopropoxifenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (que se puede preparar de acuerdo con D66) (137 mg, 0,494 mmol), carbonato de potasio (186 mg, 1,348 mmol), Pd₂(dba)₃(20,57 mg, 0,022 mmol) y dicitclohexil(2',4',6'-triiisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (21,41 mg, 0,045 mmol) en 2-butanol (5 ml) se irradió por microondas a 120 °C durante 1 hora. Después de la filtración, el filtrado se concentró y purificó por MDAP (fase móvil básica) para dar el compuesto del título **E61** (16 mg, 0,035 mmol, 7,68 % rendimiento) en la forma de un sólido blanco.

LCMS: 464[M+H]⁺. t_R=2,506. (Condición 1 de LCMS)25 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8,49 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,55 (q, 2H), 3,50 (m, 4H), 2,32 (m, 4 H), 2,19 (s, 3H), 1,41 (t, 3H), 1,34 (d, 6H).

Ejemplo 62

(4-((4-etoxi-5-(trifluorometil)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(morfolino)metanona (E62)



30 Una disolución de 2-cloro-4-etoxi-5-(trifluorometil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (que se puede preparar de acuerdo con D95) (50 mg, 0,188 mmol), (4-amino-3-metoxifenil)(morfolino)metanona (66,7 mg, 0,282 mmol), dicitclohexil(2',4',6'-triiisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (17,95 mg, 0,038 mmol), carbonato de potasio (78 mg, 0,565 mmol) y Pd₂(dba)₃ (17,24 mg, 0,019 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) bajo nitrógeno se agitó a 120 °C durante 1 hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua (30 ml) y la mezcla se extrajo con EA (15 ml ×3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y luego se secó sobre Na₂SO₄. Después de filtrar y concentrar, el producto bruto se

35

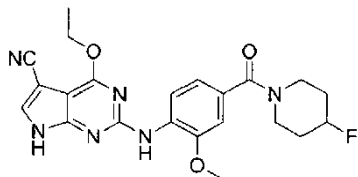
purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM: MeOH= 4:1) y se purificó adicionalmente por MDAP (fase móvil básica) para dar el compuesto del título **E62** (4,2 mg, 9,02 μ mol, 4,79 % rendimiento) en la forma de un sólido blanco.

LCMS: 466[M+H]⁺. t_R=3,555. (Condición 1 de LCMS)

- 5 ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,24 (br. s., 1 H), 8,49 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 7,04 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 4,51 (q, *J* = 6,9 Hz, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 3,61 (br. s., 4 H), 3,47 - 3,57 (m, 4 H), 1,37 (t, 3 H).

Ejemplo 63

4-etoxi-2-((4-(4-fluoropiperidina-1-carbonil)-2-metoxifenil)-amino)-7H-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonitrilo (E63)



- 10 Una disolución de 2-cloro-4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonitrilo (que se puede preparar de acuerdo con D94) (180 mg, 0,809 mmol), (4-amino-3-metoxifenil)(4-fluoropiperidin-1-il)metanona ((que se puede preparar de acuerdo con D74) (245 mg, 0,970 mmol), carbonato de potasio (335 mg, 2,426 mmol), Pd₂(dba)₃ (37,0 mg, 0,040 mmol) y dicitclohexil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (38,5 mg, 0,081 mmol) en 2-butanol (5 ml) se irradió por microondas a 120 °C durante 4 horas. Después de filtrar, el filtrado se concentró y el producto bruto se purificó por
- 15 cromatografía de columna inversa (Cartucho Biotage SNAP, KP-C18-HS 120g, 5%~95% MeCN/H₂O, 0,05% amoníaco) para dar el compuesto del título **E63** (42 mg, 0,096 mmol, 11,85 % rendimiento) en la forma de un sólido blanco.

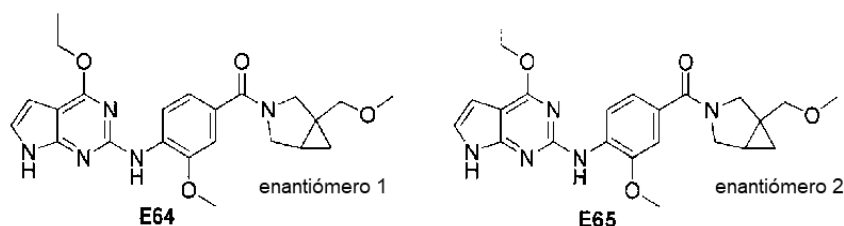
LCMS: 466[M+H]⁺. t_R=3,315.(Condición 1 de LCMS)

- 20 ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,29 - 12,63 (m, 1 H), 8,34 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,01 (d, *J* = 1,5 Hz, 1 H), 6,96 (dd, *J* = 1,5, 8,3 Hz, 1 H), 4,73 - 4,97 (m, 1 H), 4,48 (q, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 3,30 - 3,63 (m, 4 H), 1,57 - 1,95 (m, 4 H), 1,34 (t, *J* = 7,0 Hz, 3 H).

Ejemplos 64 y 65

Enantiómero 1: (4-((4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)-(1-(metoximetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)metanona (E64)

- 25 Enantiómero 2: (4-((4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)-(1-(metoximetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)metanona (E65)



- 30 Una disolución de 2-cloro-4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidina (que se puede preparar de acuerdo con D1) (103 mg, 0,521 mmol), (4-amino-3-metoxifenil)(1-(metoximetil)-3-azabicyclo-[3.1.0]hexan-3-il)metanona (que se puede preparar de acuerdo con D134) (120 mg, 0,434 mmol), carbonato de potasio (180 mg, 1,303 mmol), Pd₂(dba)₃ (19,88 mg, 0,022 mmol) y xantphos (21,53 mg, 0,045 mmol) en 2-butanol (6 ml) se irradió con microondas a 120 °C durante 45 min. Después de filtrar, el filtrado se concentró y el producto bruto se purificó por MDAP (fase móvil básica) para obtener el producto racémico, que se purificó adicionalmente por -HPLC quiral para dar los compuestos del título **E64** (11 mg) y **E65** (7 mg) en la forma de sólidos amarillos. (HPLC quiral: Codisolvente: MeOH; Columna AD-H (4,6*250mm, 5um); Fase móvil: n-Hexano (0,1 %DEA): EtOH (0,1 %DEA) =80:20; Flujo: 1,0 ml/min; Temperatura: 40; Longitud de onda: 214 nm y 254 nm)
- 35

E64: LCMS: 438[M+H]⁺. t_R=1,32 min. (Condición 3 de LCMS)

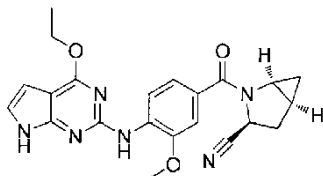
- 40 HPLC quiral: t_R =4,44 min. (Condiciones: Columna AD-H (4,6*250 mm, 5 um); Fase móvil: n-Hexano (0,1 %DEA): EtOH (0,1 %DEA) =80:20). Estereoquímica absoluta desconocida individual ¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8,64 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 8,42 (br. s., 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,08 (s, 2 H), 6,87 (dd, *J* = 2,1, 3,4 Hz, 1 H), 6,40 - 6,54 (m, 1 H), 4,58 (q, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 4,11 - 4,35 (m, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 3,61 - 3,84 (m, 2 H), 3,22 - 3,60 (m, 4 H), 1,53 - 1,37 (m, 4 H), 0,68 - 0,83 (m, 1 H), 0,50 (t, *J* = 4,4 Hz, 1 H).

E65: LCMS: 438[M+H]⁺. t_R=1,32 min. (condición 3 de LCMS)

HPLC quiral: t_R=6,15 min. (Condiciones: Columna AD-H (4,6*250mm, 5μm); Fase móvil: n-Hexano (0,1 %DEA): EtOH (0,1 %DEA) =80:20). Estereoquímica absoluta desconocida individual ¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-*d*): δ8,64 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 8,43 (br. s., 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,04 - 7,13 (m, 2 H), 6,87 (dd, *J* = 2,3, 3,3 Hz, 1 H), 6,42 - 6,51 (m, 1 H), 4,58 (q, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 4,15 - 4,36 (m, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 3,28 - 3,82 (m, 8 H), 1,36 - 1,53 (m, 4 H), 0,67 - 0,85 (m, 1 H), 0,50 (t, *J* = 4,4 Hz, 1 H).

Ejemplo 66

(1*S*,3*S*,5*S*)-2-(4-((4-etoxi-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxibenzoil)-2-azabicyclo-[3.1.0]-hexano-3-carbonitrilo (E66)



A una disolución de ácido 4-((4-etoxi-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxibenzoico (que se puede preparar de acuerdo con D129) (186 mg, 0,567 mmol), HATU (237 mg, 0,623 mmol) y DIPEA (0,297 ml, 1,700 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió hidrocloreto de (1*S*,3*S*,5*S*)-2-azabicyclo-[3.1.0]-hexano-3-carbonitrilo (que se puede preparar de acuerdo con D136) (82 mg, 0,567 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La disolución se diluyó con EA, se lavó con agua. La capa orgánica se secó y se concentró. El producto bruto se purificó por MDAP (fase móvil básica) para dar el compuesto del título **E66** (82,7 mg, 0,190 mmol, 33,5 % rendimiento) en la forma de un sólido blanquecino.

LCMS: 419[M+H]⁺. t_R=3,307 min.(Condición 1 de LCMS)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 11,63 (br. s., 1 H), 8,73 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,30- 7,47 (m, 2 H), 7,02 - 7,10 (m, 1 H), 6,35 (dd, *J* = 1,8, 3,3 Hz, 1 H), 5,34 (br. s., 1 H), 4,47 - 4,59 (m, 2 H), 3,98 (s, 3 H), 3,62 (br. s., 1 H), 2,60 - 2,72 (m, 1 H), 2,27 (dd, *J* = 2,9, 13,7 Hz, 1 H), 1,87 (dd, *J* = 5,7, 7,9 Hz, 1 H), 1,41 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H), 1,13 - 1,05 (m, 1 H), 0,89 - 0,98 (m, 1 H).

F. Datos biológicos

Como se describió anteriormente, los compuestos de la presente invención son inhibidores de cinasa LRRK2, y son útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por LRRK2. Las actividades biológicas de los compuestos de la presente invención se pueden determinar usando cualquier ensayo adecuado para determinar la actividad de un compuesto candidato como inhibidor de cinasa LRRK2, además de modelos de tejido e *in vivo*.

Producción de 6His-Tev-LRRK2 (1326-2527)

Se recibió un ADNc de LRRK2 que codifica residuos 1326-2527 de Dundee University (se describe en M. Jaleel et al., 2007, *Biochem J*, 405: 407-417). Este fragmento de gen se subclonó en pFB-HTb (Invitrogen) usando los sitios de restricción de BamHI y NotI. El plásmido LRRK2 se recombinó en el genoma de baculovirus de acuerdo con el protocolo de BAC a BAC descrito por Invitrogen. La transfección a células de insecto *Spodoptera frugiperda* (Sf9) se realizó usando Cellfectin (Invitrogen), de conformidad con el protocolo del fabricante para generar stocks de baculovirus P1 y P2.

Se desarrollaron células Sf9 en medio de crecimiento HyClone SFX (Thermo Scientific) a 27 °C, 80 rpm en un matraz de agitación hasta lograr un volumen suficiente para inocular un biorreactor. Las células se desarrollaron en un volumen de trabajo de 20 litros. Biorreactor de ondas (GE Healthcare) a 27 °C, 50 % oxígeno disuelto y velocidad de agitación 22 sacudidas por minuto, ángulo de sacudida de 10 grados, 200 ml/min aire con una concentración celular de aproximadamente 6x10⁶ células/ml. Las células se infectaron con baculovirus P2 a una multiplicidad de infección (MOI) de 3. El cultivo continuó durante una fase de expresión de 48 horas. Las células infectadas se extrajeron del medio de cultivo por centrifugación a 2500 g usando un centrífugo Sorvall RC 3C Plus a 2500 g durante 20 minutos. El sedimento celular se congeló de inmediato y posteriormente se suministró por purificación.

Se dejaron descongelar 260 g de sedimento en un baño de agua a 27 °C con 800 ml de tampón de lisis/tampón A (50 mM Tris-HCl pH 8.5, 300 mM NaCl, 1 mM DTT, 10 % glicerol, 1ml/l cóctel inhibidor de proteasa completo calbiochem y benzonase (50 ul/800 ml)) antes de homogeneización con dounce en hielo usando 20 strokes por 100 ml. La suspensión se empaquetó en hielo y se sonicó a 50 % amplitud durante 3 min 10 seg de activación/desactivación usando una sonda de 3/4". La suspensión luego se centrifugó a 100.000 g durante 90 min, a 4 °C.

El lisado (700 ml) se decantó del sedimento insoluble y se puso en contacto durante 3h a 4C con 10 ml de resina de Ni NTA unida a His mezclando de extremo a extremo. La resina se recuperó por centrifugación, 3000 g, 5 min a 4C,

y se empaquetó en una columna XK16. La columna luego se lavó con 10 volúmenes de columna de tampón A, 10 volúmenes de columna de tampón B (tampón A + 1M NaCl) y 10 volúmenes de columna de tampón C (tampón A + 20 mM imidazol). La columna luego se eluyó con 15 volúmenes de columna de tampón D (tampón A + 300 mM imidazol) recogiendo fracciones de 2 ml. Todos los lavados y la elución se efectuaron a 4 ml/min.

- 5 Las fracciones identificadas por SDS-PAGE por contener la proteína de interés se mezclaron y cargaron directamente a una columna de 320 ml SEC Superdex 200pg que se pre-equilibró con tampón E (Tris-HCl 50mM - HCl pH 8,5, NaCl 300 mM, 10 % glicerol, DTT 1mM). La columna se cargó y eluyó con 1,2 volúmenes de columna de tampón E a 2 ml/min recogiendo fracciones de 2 ml. Se ensayó la actividad de las fracciones identificadas por SDS-PAGE por contener la proteína de interés.

10 Producción de biotina LRRKtide más largo

Se ensambló el péptido (biotina-RLGRDKYKTLRQIRQGNTKQR-OH) en una escala de 0,2 mM usando síntesis de péptidos de fase sólida FMOC en un sintetizador de péptidos automático ACT 357 MPS. El péptido bruto resultante se escindió de la resina usando una mezcla 95: 2,5: 2,5 de ácido trifluoroacético: triisopropilsilano: agua. El péptido escindido con el producto bruto se purificó por HPLC de fase inversa, eluyendo con un gradiente 5-35 % de 0,1 % ácido trifluoroacético /acetonitrilo en 0,1 % ácido trifluoroacético /agua.

- 15

Ensayo TR-FRET de sustrato peptídico de enzima LRRK2 recombinante

Este ensayo para inhibición de LRRK2 se basa en la detección de fosforilación del péptido 'LRRKtide más largo' (biotina-RLGRDKYKTLRQIRQGNTKQR-OH) que usa un ensayo de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en tiempo (TR-FRET). Emplea un donante de quelato de europio marcado con anticuerpo, W-1024 (Eu) y el aceptor de Estreptavidina-Surelight APC (APC). Al estar próximos, la excitación de Eu a 330 nm conduce a transferencia energética a APC con emisión de luz a 665 nm.

- 20

Protocolo de ensayo

1. Se disolvió un compuesto de ensayo 10 mM en 100% DMSO y se diluyó en serie 1 en 4. Se añadieron luego 100 nl a una placa de volumen bajo de 384 pocillos, excluyendo las columnas 6 y 18. Se añadieron 100 nl de DMSO a las columnas 6 y 18 como pocillos control. La dilución del ensayo proporcionó una concentración final superior del ensayo del compuesto de prueba de 166,67 μ M

- 25

2. 3 ul de 'disolución enzimática' que contenía 120 nM de 6HIS-Tev-LRRK2 recombinante purificado (1326-2527) en tampón de ensayo (50mM Hepes (pH 7,2), 10mM MgCl₂, 150mM NaCl, 5% glicerol, 0,0025 % triton X-100 y 1mM DTT) se añadieron a los pocillos, excepto la columna 18, usando un dispensador combi de múltiples gotas, proporcionando una concentración de ensayo final de enzima LRRK2 60nM. Se añadieron 3 ul de tampón de ensayo solamente a la columna 18 utilizando un dispensador combi de múltiples gotas como 100 % de inhibición, sin control enzimático. La columna 6 (enzima más DMSO) proporcionó 0 % de inhibición. Las placas de ensayo se incubaron luego durante 30 minutos a temperatura ambiente.

- 30

3. Se añadieron 3 ul de 'disolución de sustrato' que contenía 2 μ M de sustrato peptídico LRRKtide más largo biotina y ATP 20 μ M a todos los pocillos de la placa usando un dispensador combi de múltiples gotas, proporcionando una concentración de ensayo final de LRRKtide 1 μ M más largo biotina y ATP 10 μ M. Las placas de ensayo se incubaron luego durante 2 horas a temperatura ambiente. (La incubación puede variar dependiendo de la velocidad y linealidad de la reacción con diferentes partidas de enzimas).

- 35

4. 6 ul de 'disolución de detección' que contenía 200 nM Estreptavidina SureLight® APC, 2 nM anticuerpo de IgG anticonejo marcado con Eu-W1024 y dilución 1:500 de Phospho-Ezrin (Thr567)/Radixin (Thr564)/Moesin (Thr558) Anticuerpo Policlonal en tampón de ensayo de 'parada' (Hepes 50 mM (pH 7,2), EDTA 60 mM, MgCl₂ 10 mM, NaCl 150 mM, 5 % glicerol y 0,0025 % triton X) se añadieron a todos los pocillos de la placa usando un dispensador combi de múltiples gotas. Las placas de ensayo se incubaron luego durante otras 2 horas a temperatura ambiente y luego se leyeron en una lectora de placas adecuada (Excitación 330 nm, emisión 620 nm (Eu) y 665 nm (APC)). Los datos se analizan usando el software ActivityBase (IDBS). Las diluciones y concentraciones de los reactivos se determinaron en una base lote por lote.

- 40
- 45

Ensayo AlphaScreen de LRRK2 celular recombinante

Para determinar la actividad de los compuestos contra la actividad de LRRK2 cinasa en las células, se utilizó la modulación dependiente de cinasa LRRK2 observada de fosforilación de LRRK2 Ser 935 (Dzamko et al., 2010, Biochem. J. 430: 405-413) para desarrollar un inmunoensayo cuantitativo basado en placas de 384 pocillos de fosforilación de LRRK2 Ser935 en la línea de células de neuroblastoma humana SH-SY5Y, modificada para expresión excesiva de proteína LRRK2 recombinante de longitud total.

- 50

Se adquirió un virus BacMam que expresa LRRK2 recombinante de longitud total de Invitrogen y se amplió por inoculación de células SF-9 a MOI 0,3 durante 4-5 días en medio Sf-900 III SFM enriquecido con 3 % suero bovino fetal. Se centrifugaron luego cultivos celulares infectados a 2000 g durante 20 minutos, se determinó la titulación de

- 55

sobrenadante vírico por ensayo de placas anti-gp64 y se conservó a 4 °C.

Se biotiniló anticuerpo policlonal de oveja LRRK2 Ser935 anti-fosfo purificado por afinidad (Dzamko et al., 2010, Biochem. J. 430: 405-413) por métodos estándar (PerkinElmer). Se adquirió anticuerpo policlonal de conejo anti-LRRK2 de Novus Biologicals. Se adquirió el kit de IgG de proteína A AlphaScreen (incluidas perlasceptoras y donantes) de Perkin Elmer.

Se desarrollaron células SH-SY5Y en medio DMEM/F12 con 10% suero bovino fetal dializado y se cosecharon por tratamiento con 0,5 % tripsina-EDTA durante 5 minutos a 37°C seguido de centrifugación a 1000 rpm durante 4 minutos. El sedimento celular se resuspendió en medio de suero reducido Opti-MEM (Invitrogen) a 200.000 células/ml y se mezcló con el virus BacMam LRRK2 a MOI=50. Se dispensaron luego 50 µl de disoluciones celulares a cada pocillo de una placa de 384 pocillos y se incubó a 37 °C, 5 % CO₂ durante 24 horas.

Se prepararon diluciones en serie de los compuestos de ensayo en medio de suero reducido Opti-MEM (Invitrogen) y se transfirieron 5,6 ul de la placa del compuesto a la placa del ensayo celular para lograr una concentración final del ensayo superior de 10 uM. Se usó DMSO en determinados pocillos como controles. Las células se incubaron a 37 °C, 5% CO₂ durante 60 minutos. El medio luego se eliminó y las células se lisaron por adición de 20 ul de tampón de lisis celular (Cell Signaling Technology) e incubación a 4 °C durante 20 minutos. Se añadieron luego 10 ul de mezcla de anticuerpos /perlasceptoras [(1/1000 anticuerpo de LRRK2 pS935 biotinilado, 1/1000 anticuerpo LRRK2 total, 1/100 perlasceptoras en tampón de detección AlphaScreen (25mM Hepes (pH 7,4), 0,5% Triton X-100, 1mg/ml Dextrano 500 y 0,1% BSA)] a cada pocillo y las placas se incubaron durante 2 horas a temperatura ambiente en la oscuridad. Se añadieron luego 10 µl de dilución de perlas donantes (1/33,3 perlas donantes en tampón de detección AlphaScreen) a cada pocillo. Después de la incubación durante otras 2 horas a temperatura ambiente en la oscuridad, las placas se leyeron en una lectora de placas EnVision™ a 520-620 nm de emisión con excitación de 680 nm. Los datos de la curva de dosis y respuesta se basaron en un modelo de respuesta de dosis sigmoidea.

Datos farmacológicos

Los compuestos de los Ejemplos E1-E66 se ensayaron en el ensayo TR-FRET de sustrato peptídico de enzima LRRK2 recombinante y/o ensayo alphaScreen de LRRK2 celular recombinante. Se halló que los compuestos de E1-E66 inhiben la actividad de LRRK2 cinasa o bien en uno o ambos ensayos.

El valor pIC₅₀ de cada compuesto se describió en por lo menos un experimento, o se describió el promedio de múltiples experimentos. Se entiende que los datos descritos en este documento pueden tener variaciones razonables dependiendo de las condiciones y los procedimientos específicos utilizados por la persona que lleva a cabo los experimentos.

Los compuestos de los Ejemplos E1-E66 se ensayaron en el ensayo alphaScreen de LRRK2 celular recombinante y exhibieron un valor pIC₅₀ ≥ 5,0. Los compuestos de los Ejemplos E4, E6, E9, E13, E15, E18, E27, E30-E34, E40 y E59 exhibieron pIC₅₀ ≥ 7,0.

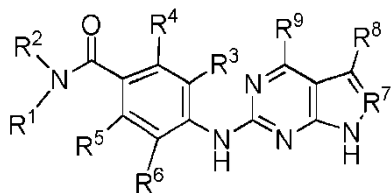
Los compuestos de los Ejemplos E1-E31, E33-E36, E39-E44, E46, E47, E51-E53, E56, E61, E63, E64 y E66 se ensayaron en el ensayo TR-FRET de sustrato peptídico de enzima LRRK2 recombinante y exhibieron un valor pIC₅₀ ≥ 5,0. Los compuestos de los Ejemplos E2-E9, E13, E20, E24, E25, E27, E29, E31, E35, E36, E39-E42, E44, E46, E52, E53, E64 y E66 exhibieron ≥8,0

Por ejemplo, los valores pIC₅₀ del ensayo alphaScreen de LRRK2 celular recombinante y el ensayo TR-FRET de sustrato peptídico péptido de enzima LRRK2 recombinante para los siguientes ensayos son:

Ejemplo núm.	ensayo TR-FREWT de sustrato peptídico de enzima LRRK2 recombinante (pIC50)	ensayo alphaScreen de LRRK2 celular recombinante (pIC50)
E1	7,9	6,8
E2	8,1	6,7
E3	8,1	6,8
E6	8,5	7,1
E16	7,8	6,4
E20	8	6,7
E24	8	6,4
E39	8,1	6,8
E40	8	7,3

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable



Fórmula (I)

en donde

5 R¹ es H,

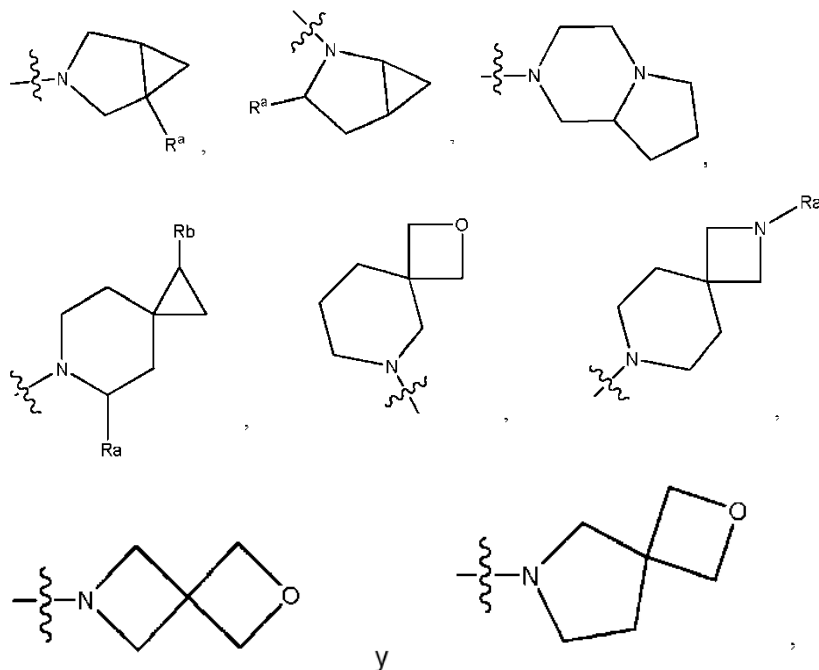
R² es alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, o

R¹ y R², junto con el nitrógeno al que están unidos, forman:

(1) un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno, en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, -CH₂-OCH₃, halo y piperazin-1-ilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃ en el nitrógeno en la posición 4, o

10

(2) un sistema de anillos bicíclico seleccionado del grupo que consiste en



15 en donde cada caso de R^a y R^b se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en H, CN, halo, -CH₂OCH₃, alcoxilo C₁₋₃ y alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo;

R³ y R⁶ se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, alcoxilo C₁₋₃, -O-haloalquilo C₁₋₃, -O-CH₂-cicloalquilo C₃₋₆, halo y -NR^xR^y, en donde R^x y R^y se seleccionan en forma independiente entre H o alquilo C₁₋₃;

20 R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, halo, alcoxi C₁₋₃ y alquilo C₁₋₃, R⁷ es N o CH;

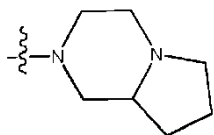
R⁸ se selecciona del grupo que consiste en H, CN, haloalquilo C₁₋₃ y alquilo C₁₋₃; y

R⁹ se selecciona del grupo que consiste en alcoxilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, -O-haloalquilo C₁₋₃ y -O-CH₂-cicloalquilo C₃₋₆,

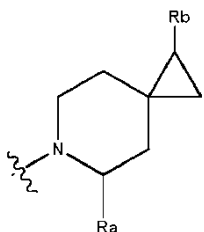
con la salvedad de que el compuesto de Fórmula (I) no es N-propil-4-[[4-[3,3,3-tris(flورانيل)propil]-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-2-il]amino]benzamida.

2. El compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1, en donde R¹ y R², junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno, en donde el anillo heterocíclico se selecciona entre morfolinilo, piperazinilo o piperidinilo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno en forma independiente de alquilo C₁₋₃.

3. El compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1, en donde R¹ y R², junto con el nitrógeno al que están unidos, forman



4. El compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1, en donde R¹ y R², junto con el nitrógeno al que están unidos, forman



en donde cada caso de R^a y R^b se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en H, -CH₂OCH₃, alcoxilo C₁₋₃ y -CH₂OH.

5. El compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R³ y R⁶ se seleccionan cada uno en forma independiente de alcoxilo C₁₋₃.

6. El compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno en forma independiente entre H o F.

7. El compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R⁷ es CH.

8. El compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R⁸ es H.

9. El compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R⁹ es alcoxilo C₁₋₃.

10. El compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto según uno cualquiera de (4-((4-etoxi-7H-pirrollo-[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(morfolino)metanona; 4-((4-etoxi-7H-pirrollo-[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-2-fluoro-5-metoxifenil)(morfolino)metanona; 4-((4-etoxi-7H-pirrollo-[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(4-metilpiperazin-1-il)-metanona; 4-((4-etoxi-7H-pirrollo-[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(4-(4-metilpiperazin-1-il)-piperidin-1-il)-metanona; 4-((4-etoxi-7H-pirrollo-[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-2-fluoro-5-metoxifenil)(4-metilpiperazin-1-il)-metanona; (S)-4-((4-etoxi-7H-pirrollo-[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(hexahidropirrollo-[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)metanona; (3-(difluorometoxi)-4-((4-etoxi-7H-pirrollo-[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)-metanona; (3-(ciclopropilmetoxi)-4-((4-etoxi-7H-pirrollo-[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)-metanona; 4-((4-etoxi-7H-pirrollo-[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)(morfolino)metanona; 4-((4-etoxi-7H-pirrollo-[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metanona; ((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)(4-((4-etoxi-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)metanona; 4-((4-etoxi-7H-pirrollo-[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(2-oxa-6-azaespiro[3.4]octan-6-il)metanona; 4-((4-etoxi-7H-pirrollo-[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(2-metil-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)metanona; 4-((4-etoxi-7H-pirrollo-[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-metoxibenzamida; 4-((4-etoxi-7H-pirrollo-[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona; 4-((4-etoxi-7H-pirrollo-[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)metanona; 4-((4-etoxi-7H-pirrollo-[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(oxazolidin-3-il)metanona; 4-((4-etoxi-7H-pirrollo-[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-2-metoxifenil)(morfolino)metanona; (3-(dimetilamino)-4-((4-etoxi-7H-pirrollo-[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)(morfolino)metanona; (3-etoxi-4-((4-etoxi-7H-pirrollo-[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)(morfolino)metanona; 4-((4-etoxi-7H-pirrollo-[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-isopropoxifenil)(morfolino)metanona; 4-((4-etoxi-7H-pirrollo-[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-fluorofenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona; (3-cloro-4-((4-etoxi-7H-pirrollo-[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)(4-metil-

piperazin-1-il)metanona; (4-((4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-isopropoxifenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona; (3-etoxi-4-((4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona; (3-dimetilamino)-4-((4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)(4-metilpiperazin-1-il) metanona; (S)-4-((4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(3-metilmorfolino)metanona; (4-((4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxi-2-metilfenil)(morfolino)metanona; (R)-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)-(4-((4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)metanona; (R)-(4-((4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(3-metilmorfolino)metanona; (4-((4-etoxi-5-metil-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona; (4-((4-etoxi-5-metil-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(morfolino)metanona; (4-((4-ciclopropilmetoxi)-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(4-metilpiperazin-1-il) metanona; (4-((4-ciclopropilmetoxi)-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(morfolino)metanona; (R)-(4-((4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)metanona; (4-((4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(4-fluoropiperidin-1-il)metanona; (S)-(2,4-dimetilpiperazin-1-il)(4-((4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)metanona; (2-cloro-4-((4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona; (R)-(4-((4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)-(hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)metanona; (R)-(2,4-dimetilpiperazin-1-il)(4-((4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)metanona; (S)-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)(4-((4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)metanona; (4-((4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(4-(metoximetil)piperidin-1-il)metanona; (S)-(4-((4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)metanona; (4-((4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(2-oxa-6-azaespiro-[3.5]nonan-6-il)metanona; (±)-(4-((4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(1-(hidroximetil)-3-azabicyclo-[3.1.0]-hexan-3-il)metanona; (4-((4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(1-(hidroximetil)-3-azabicyclo-[3.1.0]-hexan-3-il)metanona; (4-((4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(1-(hidroximetil)-3-azabicyclo-[3.1.0]-hexan-3-il)metanona; (±)-(4-((4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(5-(hidroximetil)-6-azaespiro-[2.5]-octan-6-il)metanona; (4-((4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(5-(hidroximetil)-6-azaespiro[2.5]octan-6-il)metanona; (4-((4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(5-(hidroximetil)-6-azaespiro[2.5]octan-6-il)metanona; (4-((4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(2,7-diazaespiro-[3.5]nonan-7-il)metanona; (4-((4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(1-(metoximetil)-6-azaespiro-[2.5]-octan-6-il)metanona; (4-((4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(1-(metoximetil)-6-azaespiro-[2.5]-octan-6-il)metanona; (R)-(4-((4-ciclopropilmetoxi)-5-metil-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(2,4-dimetilpiperazin-1-il)metanona; (4-((4-ciclopropilmetoxi)-5-metil-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona; (4-((4-etoxi-1H-pirazolo-[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)-3-metoxifenil)(morfolino)metanona; (4-((4-etoxi-3-metil-1H-pirazolo-[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)-3-metoxifenil)(morfolino)metanona; (4-((4-ciclopropilmetoxi)-1H-pirazolo-[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)-3-metoxifenil)(morfolino)metanona; 4-etoxi-2-((2-metoxi-4-(morfolina-4-carbonil)fenil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrilo; 4-etoxi-2-((2-isopropoxi-4-(morfolina-4-carbonil)-fenil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrilo; (4-((4-etoxi-5-(trifluorometil)-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(morfolino)metanona; 4-etoxi-2-((4-(4-fluoropiperidina-1-carbonil)-2-metoxifenil)-amino)-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrilo; (4-((4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)-(1-(metoximetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)metanona; (4-((4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)-(1-(metoximetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)metanona; o (1S,3S,5S)-2-(4-((4-etoxi-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxibenzoil)-2-azabicyclo-[3.1.0]-hexano-3-carbonitrilo, una forma de base libre, una forma de ácido libre o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

11. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

12. Un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

13. Una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson que comprende el compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.