

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 724 929**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/437** (2006.01) **A61K 31/44** (2006.01)  
**A61K 31/519** (2006.01)  
**A61K 31/5377** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61K 31/5025** (2006.01)  
**A61K 31/53** (2006.01)  
**A61K 31/506** (2006.01)  
**A61K 31/47** (2006.01)  
**A61K 31/496** (2006.01)  
**A61K 31/404** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.07.2014 PCT/JP2014/069086**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **22.01.2015 WO15008839**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.07.2014 E 14826652 (1)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2019 EP 3023100**

54 Título: **Fármaco antitumoral para la administración intermitente de un inhibidor de FGFR**

30 Prioridad:

**18.07.2013 JP 2013149963**

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

**17.09.2019**

73 Titular/es:

**TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)  
27, Kandanishiki-cho 1-chome Chiyoda-ku  
Tokyo 101-8444, JP**

72 Inventor/es:

**OCHIIWA, HIROAKI y  
HIRAI, HIROSHI**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 724 929 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**

Fármaco antitumoral para la administración intermitente de un inhibidor de FGFR

**5 Campo técnico****Referencia cruzada a solicitud relacionada**

10 Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud de patente japonesa n.º 2013-149963 presentada el 18 de julio de 2013.

La presente invención se refiere a un agente antitumoral que comprende un inhibidor de FGFR como un ingrediente activo y que se administra de forma intermitente.

**15 Técnica antecedente**

Varios tipos de cánceres muestran una señalización anómala (expresión en exceso, amplificación génica, mutación, y traslocación) de factores de crecimiento de fibroblastos (FGF)/receptores de factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR). Se han realizado muchos informes acerca de la contribución de la señalización anómala de FGF/FGFR sobre el crecimiento, desarrollo, y pronóstico del cáncer (por ejemplo, NPL 1, NPL 2, o NPL 3). Por lo tanto, se considera que la inhibición de esta ruta de señalización conduce a la supresión del crecimiento del cáncer, y contribuye a proporcionar una terapia eficaz y novedosa para pacientes de cáncer. Entre tanto, se ha informado de que, en el riñón, Klotho/FGFR1 y su ligando FGF23 tiene un papel importante en el control del nivel de fosfato sérico (NPL 4). Se sugiere que debido a la disfunción de Klotho/FGFR1-FGF23, la reabsorción de fósforo en el riñón aumenta, da como resultado un aumento en los niveles de fósforo en sangre, y la posterior calcificación que produce (NPL 5 o NPL 6).

Listado de citas

**30 Bibliografía no de patentes**

NPL 1: J. Clin. Oncol. 24, 3664-3671 (2006)  
 NPL 2: Mol. Cancer Res. 3, 655-667 (2005)  
 NPL 3: Cancer Res. 70, 2085-2094 (2010)  
 35 NPL 4: Bone. 40, 1190-1195 (2007)  
 NPL 5: J Clin Invest. 113, 561-568 (2004)  
 NPL 6: Nephrol Dial Transplant. 20, 2032-2035 (2005)

**40 Sumario de la invención****Problema técnico**

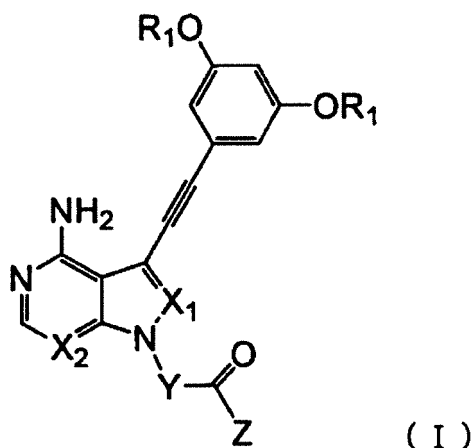
45 El problema técnico a resolver mediante la presente invención es proporcionar un novedoso inhibidor de FGFR potente y muy selectivo, y un agente antitumoral que tenga efectos secundarios reducidos, tales como pérdida de peso y aumento de los niveles de fósforo en sangre, manteniendo al mismo tiempo el efecto antitumoral del inhibidor de FGFR.

Solución al problema

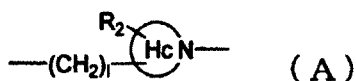
50 Los presentes inventores han realizado amplios estudios, y en consecuencia, han descubierto que el aumento en los niveles de fósforo en sangre se pueden suprimir de forma significativa cuando se administra de forma intermitente un compuesto específico de bencenoalquinilo 3,5-disustituido o una sal del mismo en un calendario de administración de un intervalo de dosificación de al menos una vez al día. La presente invención se basa en este novedoso hallazgo.

55 Por lo tanto, se proporcionan los siguientes elementos:

60 Punto 1. Un compuesto antitumoral que comprende un compuesto de bencenoalquinilo 3,5-disustituido o una sal del mismo que se usa de tal forma que el compuesto de bencenoalquinilo 3,5-disustituido o una sal del mismo se administra con un calendario de administración del al menos dos veces a la semana y un intervalo de dosificación de al menos una vez al día, representado el compuesto específico de bencenoalquinilo 3,5-disustituido mediante la Fórmula (I):



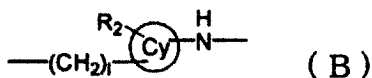
en la que R<sub>1</sub> es igual o diferente, y cada uno representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;  
 X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> independientemente representan N o CH;  
 Y es un grupo representado por la Fórmula (A):



5 en la que el resto divalente representado por



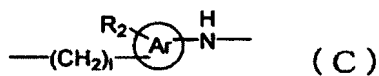
es un grupo heterocicloalquileno C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> que contiene nitrógeno, un grupo representado por la Fórmula (B):



10 en la que el resto divalente representado por



es un grupo cicloalquileno C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, o  
 un grupo representado por la Fórmula (C):



15 en la que el resto divalente representado por



es un grupo arileno C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>;

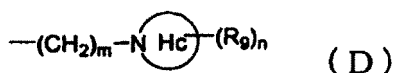
R<sub>2</sub> es hidrógeno, alquilino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, -C(=O)OR<sub>x</sub>, -C(=O)N(R<sub>x</sub>) (R<sub>y</sub>), hidroxialquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) amino-  
 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o heteroarilo C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub> que tiene opcionalmente R<sub>3</sub>; y

20 R<sub>3</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) amino-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

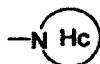
Z es -C(R<sub>4</sub>)=C(R<sub>5</sub>) (R<sub>6</sub>) o -C≡C-R<sub>7</sub>;

R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, y R<sub>6</sub> son iguales o diferentes, y cada uno representa hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tiene  
 opcionalmente

R<sub>8</sub>, o un grupo representado por la Fórmula (D):



25 en la que el resto monovalente representado por



- es un grupo heterocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> que contiene nitrógeno,  
 R<sub>7</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;  
 R<sub>8</sub> es -OR<sub>x</sub> o -N (R<sub>x</sub>) (R<sub>y</sub>);  
 5 R<sub>9</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, u -OR<sub>x</sub>;  
 R<sub>x</sub> y R<sub>y</sub> son iguales o diferentes, y cada uno representa hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, di(alquil  
 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;  
 1 es un número entero de 0 a 3;  
 m es un número entero de 1 a 3; y  
 10 n es un número entero de 0 a 2.

- Punto 2. Un compuesto de bencenoalquinilo 3,5-disustituido representado mediante la Fórmula (I) anterior, en la  
 que R<sub>1</sub>, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, Y, y Z son como se han definido anteriormente, o una sal del mismo para el tratamiento de un  
 15 paciente con cáncer al que se administra con un calendario de administración de al menos dos veces a la  
 semana y un intervalo de dosificación de al menos una vez al día.  
 Punto 3. El agente terapéutico de acuerdo con el punto 1 o una sal del mismo de acuerdo con el punto 2, en el  
 que en la Fórmula (I), (1) cuando X<sub>2</sub> es N, X<sub>1</sub> es N o CH, y (2) cuando X<sub>2</sub> es CH, X<sub>1</sub> es CH  
 Punto 4. El agente antitumoral o el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los puntos  
 20 1 a 3, en el que en la Fórmula (I), 1 es 0 o 1.  
 Punto 5. El agente antitumoral o el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los puntos  
 1 a 4, en el que en la Fórmula (I), (1) cuando Y es un grupo representado por la Fórmula (A), el grupo  
 representado por



- 25 es azetidínico, pirrolidinileno, piperidinileno, piperazinileno, o morfolinileno, (2) cuando Y es un grupo  
 representado por la Fórmula (B), el grupo representado por



es ciclopropileno o ciclobutileno, y (3) cuando Y es un grupo representado por la Fórmula (C), el grupo  
 representado por



- 30 es fenileno.  
 Punto 6. El agente antitumoral o el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los puntos  
 1 a 5, en el que en la Fórmula (I), (1) cuando Y es un grupo representado por la Fórmula (A), Z es -C(R<sub>4</sub>)=C(R<sub>5</sub>)  
 (R<sub>6</sub>) o -C=C-R<sub>7</sub>, y (2) cuando Y es un grupo representado por la Fórmula (B) o (C), Z es -C(R<sub>4</sub>)=C(R<sub>5</sub>) (R<sub>6</sub>).  
 35 Punto 7. El agente antitumoral o el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los puntos  
 1 a 6, en el que en la Fórmula (I), R<sub>1</sub> es metilo o etilo.  
 Punto 8. El agente antitumoral o el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los puntos  
 1 a 7, en el que en la Fórmula (I), R<sub>2</sub> es alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, -C(=O)OR<sub>1</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o heteroarilo C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub> que  
 tiene opcionalmente R<sub>3</sub>.  
 40 Punto 9. El agente antitumoral o el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los puntos  
 1 a 8, en el que el compuesto de bencenoalquinilo 3,5-disustituido se selecciona entre los siguientes grupos de  
 compuestos:

- (1) (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etilil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona  
 45 (2) (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etilil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona  
 (3) (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dietoxifenil)etilil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona  
 (4) 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etilil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidínico)prop-2-en-1-ona,  
 (5) 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etilil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidínico)-4-hidroxibut-2-en-1-  
 ona,  
 50 (6) 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etilil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidínico)-4-(dimetilamino)but-  
 2-en-1-ona,  
 (7) 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etilil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidínico)-4-(  
 ciclopropilamino)but-2-en-1-ona,  
 (8) 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etilil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidínico)-4-(  
 isopropilamino)but-2-en-1-ona,

- (9) 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidín-1-il)-4-(etil(metil)amino)but-2-en-1-ona,
- (10) 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidín-1-il)-4-(ciclobutilamino)but-2-en-1-ona,
- 5 (11) 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidín-1-il)-4-(dietilamino)but-2-en-1-ona,
- (12) 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidín-1-il)-4-(*terc*-butilamino)but-2-en-1-ona,
- (13) 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidín-1-il)-4-
- 10 (isopropil(metil)amino)but-2-en-1-ona,
- (14) 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidín-1-il)-4-(piperidín-1-il)but-2-en-1-ona,
- (15) (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidín-1-il)-4-(3-fluoropirrolidín-1-il)but-2-en-1-ona,
- 15 (16) (R)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidín-1-il)-4-(3-fluoropirrolidín-1-il)but-2-en-1-ona,
- (17) 1-((2S, 4S)-4-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2-(hidroximetil)pirrolidín-1-il)prop-2-en-1-ona,
- (18) 1-(2S, 4S)-4-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2-etnilpirrolidín-1-
- 20 (il)prop-2-en-1-ona,
- (19) (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidín-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona,
- (20) (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidín-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 25 (21) (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidín-1-il)-4-(pirrolidín-1-il)but-2-en-1-ona,
- (22) (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil) -7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidín-1-il)-4-(4-hidroxipiperidín-1-il)but-2-en-1-ona,
- (23) (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidín-1-il)but-2-en-1-ona,
- 30 (24) (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidín-1-il)-4-hidroximetilpent-2-en-1-ona,
- (25) 1-((S)-3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidín-1-il)-4-((S) -3-fluoropirrolidín-1-il)but-2-en-1-ona,
- (26) (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil) -7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidín-1-il)-4-(piperidín-1-il)but-2-en-1-ona,
- 35 (27) 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona,
- (28) 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidín-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona,
- (29) 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidín-1-il)but-2-en-1-ona,
- 40 (30) 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidín-1-il)-4-(azetidín-1-il)but-2-en-1-ona,
- (31) 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidín-1-il)-4-(etil(metil)amino)but-2-en-1-ona,
- (32) 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidín-1-il)-4-(isopropilamino)but-
- 45 2-en-1-ona,
- (33) 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidín-1-il)-4-(dietilamino)but-2-en-1-ona,
- (34) 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidín-1-il)-4-((2-metoxietil)(metil)amino)but-2-en-1-ona,
- 50 (35) 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidín-1-il)-4-(4-hidroxipiperidín-1-il)but-2-en-1-ona,
- (36) (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidín-1-il)-4-(3-hidroxipirrolidín-1-il)but-2-en-1-ona,
- (37) (R)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidín-1-il)-4-(3-
- 55 hidroxipirrolidín-1-il)but-2-en-1-ona,
- (38) (2S,4S)-metil-1-acrilóil-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil) etnil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidina-2 -carboxilato,
- (39) 1-((2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrólo [2,3-d]pirimidin-7-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidín-1-il)prop-2-en-1-ona, y
- 60 (40) (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirrólo[3,2-c]piridín-1-il)pirrolidín-1-il)prop-2-en-1-ona.

Punto 10. El agente antitumoral o el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 9, en el que el compuesto de bencenoalquinilo 3,5-disustituido es (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidín-1-il)prop-2-en-1-ona.

65 Punto 11. El agente antitumoral o el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 10, en el que el calendario de administración está basado en ciclos de 1 semana, en el que el

compuesto de bencenoalquinilo 3,5-disustituido o una sal del mismo se administra al menos dos veces cada de uno a tres días por ciclo, y este ciclo se realiza una vez o se repite dos veces o más.

Punto 12. El agente antitumoral o el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 11, en el que el calendario de administración se basa en un ciclo de 14 días, en el que el compuesto de bencenoalquinilo 3,5-disustituido o una sal del mismo se administra de 4 a 7 veces cada de uno a tres días por ciclo, y este ciclo se realiza una vez o se repite dos veces o más.

Punto 13. El agente antitumoral o el compuesto o una sal del mismo, o el uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 12, en el que el calendario de administración se basa en un ciclo de 14 días, en el que, entre los 14 días incluidos en un ciclo, (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona o una sal del mismo se administra el Día 1, el Día 4, el Día 8 y el Día 11.

Punto 14. El agente antitumoral o el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 12, en el que el calendario de administración se basa en un ciclo de 14 días, en el que, entre los 14 días incluidos en un ciclo, (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona o una sal del mismo se administra el Día 1, el Día 3, el Día 5, el Día 7, el Día 9, el Día 11 y el Día 13.

### Efectos ventajosos de la invención

El compuesto de bencenoalquinilo 3,5-disustituido o una sal del mismo, que es el ingrediente activo de la presente invención, tiene una excelente actividad inhibidora de FGFR y presenta efectos inhibidores del crecimiento de células cancerosas. Por consiguiente, el compuesto o una sal del mismo es útil como agente preventivo y/o terapéutico para el cáncer. Adicionalmente, la presente invención proporciona el compuesto (I) para su uso en un método de administración eficaz que inhiba FGFR, por presentar efectos antitumorales junto con una reducida toxicidad sistémica expresada por un aumento continuo en los niveles de fósforo en sangre y la supresión del aumento de peso corporal observado cuando FGFR se inhibe. El mantenimiento del efecto y la reducción de la aparición de toxicidad conduce a la mejora de los efectos terapéuticos, y contribuye al beneficio de los pacientes de cáncer.

La presente invención sugiere que, en comparación con la administración diaria, la administración en intervalos adecuados (administración intermitente) puede aumentar adicionalmente el equilibrio entre los efectos y la toxicidad del inhibidor de FGFR, lo que produce una mejora en los métodos de tratamiento.

### Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 muestra los resultados de la medición de los niveles de fósforo en sangre en el Ejemplo de ensayo 6.

La Fig. 2 muestra los niveles relativos de fósforo cuando el nivel de fósforo en sangre del Día 1 se toma como 1 en el Ejemplo de ensayo 6.

La Fig. 3 muestra el cambio de peso promedio [BWC (%)] con respecto al peso corporal del Día 1 en el Ejemplo de ensayo 6.

La Fig. 4 muestra volúmenes tumorales relativos con respecto al volumen tumoral del Día 1 en el Ejemplo de ensayo 7.

La Fig. 5 muestra volúmenes tumorales relativos con respecto al volumen tumoral del Día 1 en el Ejemplo de ensayo 8.

La Fig. 6 muestra el BWC (%) con respecto al peso corporal del Día 1 en el Ejemplo de ensayo 8.

### Descripción de las realizaciones

La presente invención proporciona un agente antitumoral que comprende un compuesto de bencenoalquinilo 3,5-disustituido representado mediante la Fórmula (I) anterior o una sal del mismo que se utiliza de tal forma que el compuesto de bencenoalquinilo 3,5-disustituido o una sal del mismo se administra con un calendario de administración del al menos dos veces a la semana y un intervalo de dosificación de al menos una vez al día. En la presente memoria descriptiva, el compuesto representado mediante la Fórmula (I), que es el ingrediente activo del agente antitumoral de la presente invención, también se denomina simplemente como "Compuesto (I)".

La presente invención presenta un efecto de reducir los efectos secundarios, tales como pérdida de peso y aumento de los niveles de fósforo en sangre, manteniendo a la vez el efecto antitumoral, mediante el uso de un calendario de administración del al menos dos veces a la semana y un intervalo de dosificación de al menos una vez al día.

En la presente invención, el calendario de administración no está especialmente limitado, siempre que satisfaga las condiciones de al menos dos veces a la semana y un intervalo de dosificación de al menos un día.

Los ejemplos de administración incluyen:

un calendario de administración basado en ciclos de 1 semana, en el que el Compuesto (I) o una sal del mismo se administra al menos dos veces cada de uno a tres días por ciclo, y este ciclo se realiza una vez o se repite dos veces o más;

un calendario de administración basado en un ciclo de 14 días, en el que el Compuesto (I) o una sal del mismo se administra de 4 a 7 veces cada de uno a tres días por ciclo, y este ciclo se realiza una vez o se repite dos veces o más.;

5 un calendario de administración basado en un ciclo de 14 días, en el que, entre los 14 días incluidos en un ciclo, el Compuesto (I) o una sal del mismo se administran el Día 1, el Día 4, el Día 8 y el Día 11;

un calendario de administración basado en un ciclo de 14 días, en el que, entre los 14 días incluidos en un ciclo, el Compuesto (I) o una sal del mismo se administran el Día 1, el Día 3, el Día 5, el Día 7, el Día 9, el Día 11 y el Día 13;

10 un calendario de administración basado en un ciclo de 14 días, en el que, entre los 14 días incluidos en un ciclo, el Compuesto (I) o una sal del mismo se administran el Día 1, el Día 3, el Día 5, el Día 8, el Día 10 y el Día 12; y similares.

15 En la presente invención, la administración "al menos dos veces a la semana" significa que el número de dosis en cada semana es siempre dos o más, en lugar del número promedio de dosis por semana obtenido al dividir el número total de dosis del calendario de administración entre el periodo completo es dos o más. Por ejemplo, en un calendario de administración de 4 semanas, cuando la administración se realiza 3 veces durante la primera semana, 4 veces durante la segunda semana, una vez en la tercera semana, y una vez en la cuarta semana, la administración se realiza 9 veces durante las cuatro semanas. En este caso, el número promedio de dosis a la semana supera las dos; sin embargo, el número de dosis en la tercera y cuarta semana es menos de dos. Por lo tanto, este caso no satisface la condición de la presente invención, es decir, "administración al menos dos veces a la semana" (excepto en el caso donde se proporcione un descanso terapéutico, que se describe más adelante).

25 Cuando la última semana del calendario de administración no incluye 7 días, la administración "al menos dos veces a la semana" significa que el número de dosis en cada semana desde la primera semana a la semana anterior a la última semana es siempre dos o más, y que el número de dosis por semana convertido a partir del número de dosis en la última semana es dos o más (por ejemplo, una o más en dos días, una o más en tres días, dos o más en cuatro días, dos o más en cinco días, y dos o más en seis días). Cuando la última semana incluye solamente un día, la condición de la presente invención, es decir, "al menos dos veces a la semana", se cumple siempre que el número de dosis en cada semana desde la primera semana a la semana anterior a la última semana es siempre una o más, independientemente de si la administración se realiza el último día. De manera similar, en la realización de un calendario de administración basado en un ciclo de 14 días, el último ciclo no incluye necesariamente 14 días. En este caso, es suficiente en que el número de dosis durante 14 días convertido a partir del número de dosis en el último ciclo cumpla la condición de la presente invención, como en el último caso.

35 Además, en el calendario de administración de la presente invención, siempre que la medicación se continúe con el calendario de al menos dos veces a la semana y un intervalo de dosificación de al menos un día durante un cierto periodo de tiempo (por ejemplo, 1 semana o más, 10 días o más, o 14 días o más), la medicación se puede detener posteriormente, y la medicación se puede reiniciar después de cierto periodo de descanso terapéutico. De manera similar, el calendario de administración de la presente invención incluye un calendario que tiene una pluralidad de descansos terapéuticos. En una realización que tiene dicho descanso terapéutico, es suficiente que las condiciones "al menos dos veces a la semana y un intervalo de dosificación de al menos un día" se satisface en el periodo de dosificación antes del descanso terapéutico y en el periodo de dosificación después del descanso terapéutico. Cuando se proporcionan dos o más descansos terapéuticos, es suficiente que las condiciones "al menos dos veces a la semana y un intervalo de dosificación de al menos un día" se satisface en el periodo de dosificación antes del primer descanso terapéutico, en el periodo de dosificación entre los descansos terapéuticos, y en el periodo de dosificación después del segundo descanso terapéutico. El periodo de descanso terapéutico no está especialmente limitado, y se puede ajustar adecuadamente dependiendo del estado del paciente, etc. El periodo del descanso terapéutico se puede ajustar adecuadamente, por ejemplo, en el intervalo de 1 a 35 días, preferiblemente de 1 a 14 días, y más preferiblemente de 1 a 7 días.

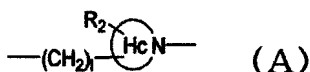
50 El compuesto representado mediante la Fórmula (I) anterior, lo que es especialmente preferible como el ingrediente activo del agente antitumoral de la presente invención, es un compuesto de bencenoalquinilo 3,5-disustituido que contiene un grupo heteroarilo condensado sustituido por una amida  $\alpha,\beta$ -insaturada mediante un resto separador.

55 En la presente memoria descriptiva, el término "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos específicos del mismo incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, hexilo, y similares. El alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> es preferiblemente un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono (un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y más preferiblemente metilo, etilo, isopropilo, y *terc*-butilo.

60 En la presente memoria descriptiva, el término "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>" se refiere a un grupo cicloalquilo monocíclico o policíclico que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, y es preferiblemente un grupo cicloalquilo monocíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono (un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>). Los ejemplos específicos del mismo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, decalilo, y similares. Ciclopropilo y ciclobutilo son preferibles. En la presente memoria descriptiva, el resto divalente representado por



del grupo representado por la Fórmula (A)

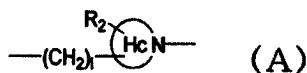


5 (en la que R<sub>2</sub> y 1 son como se han definido anteriormente)

es un grupo heterocicloalquileno C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> divalente al menos un átomo de nitrógeno en el anillo y contiene además de 0 a 2 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados entre átomos de oxígeno y azufre del anillo (un heterocicloalquileno C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> que contiene nitrógeno), y es preferiblemente un grupo heterocicloalquileno C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> que contiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno en el anillo y que contiene además de 0 a 1 átomo de oxígeno del anillo (un grupo heterocicloalquileno C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>). Los ejemplos de los mismos incluyen azetidileno, pirrolidinileno, piperidinileno, piperazinileno, morfolinileno, octahidroquinolinileno, octahidroindolileno, y similares. Entre ellos, azetidileno, pirrolidinileno, piperidinileno, piperazinileno, y morfolinileno son preferibles.

10

El grupo representado por la Fórmula (A)



15

se refiere a un grupo heterocicloalquileno C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> que contiene nitrógeno representada por



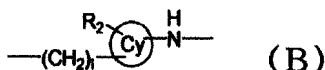
en el que el átomo de nitrógeno tiene un brazo y el otro brazo está conectado a un sustituyente (-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>-), y un sustituyente R<sub>2</sub> está presente en el anillo.

20

En la presente memoria descriptiva, el resto divalente representado por



del grupo representado por la Fórmula (B)

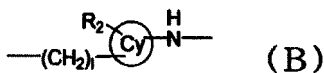


25 (en la que R<sub>2</sub> y 1 son como se han definido anteriormente)

se refiere a un grupo cicloalquileno monocíclico o policíclico que tiene de 3 a 10 átomos de carbono (un grupo cicloalquileno C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) y preferentemente un grupo cicloalquileno monocíclica divalente que tiene de 3 a 6 átomos de carbono (un grupo cicloalquileno C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>). Los ejemplos específicos del mismo incluyen ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno, ciclohexileno, cicloheptileno, decalileno, y similares. Ciclopropileno y (1,2- o 1,3-)ciclobutileno son preferibles.

30

La Fórmula (B)



se refiere a un grupo cicloalquileno C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> representado mediante



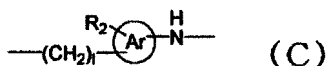
35 en el que un brazo está conectado a un grupo amino adyacente (NH) y el otro brazo está conectado a un sustituyente (-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>-), y un sustituyente R<sub>2</sub> está presente en el anillo.

En la presente memoria descriptiva, el resto divalente representado por



40 del grupo representado por la Fórmula (C)

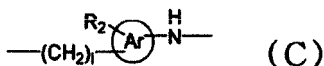




(en la que R<sub>2</sub> y 1 son como se han definido anteriormente)

se refiere a un grupo arileno divalente que tiene de 6 a 12 átomos de carbono (un grupo arileno C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>). Los ejemplos específicos del mismo incluyen fenileno, naftileno, bifenileno, y similares. Fenileno es preferible. La Fórmula (C)

5



se refiere a un grupo arileno C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> representado mediante



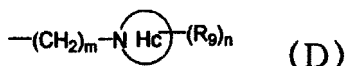
en el que un brazo está conectado a un grupo amino adyacente (NH) y el otro brazo está conectado a un sustituyente (-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>-), y un sustituyente R<sub>2</sub> está presente en el anillo.

10

En la presente memoria descriptiva, el resto monovalente representado por



del grupo representado por la Fórmula (D)



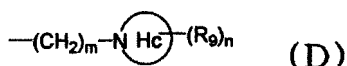
15

(en la que R<sub>9</sub>, m, y n son como se han definido anteriormente)

se refiere a un grupo heterocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> que contiene al menos un átomo de nitrógeno en el anillo y que contiene además de 0 a 2 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados entre átomos de oxígeno y azufre en el anillo (un grupo heterocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> que contiene nitrógeno) y es preferiblemente un grupo heterocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> que contiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno en el anillo y que contiene además de 0 a 1 átomo de oxígeno en el anillo (un grupo heterocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> que contiene nitrógeno). Ejemplos específicos de los mismos incluyen, azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, octahidroquinolino, octahidroindolilo, y similares. Azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, y morfolino son preferibles.

20

La Fórmula (D)



25

representa un grupo heterocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> que contiene nitrógeno representado mediante



en el que el átomo de nitrógeno está unido a un sustituyente (-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-), y n sustituyentes (-(R<sub>9</sub>)<sub>n</sub>) están presentes en el anillo.

30

En la presente memoria descriptiva, el "heteroarilo C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>" se refiere a un grupo heteroarilo C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub> monocíclico o bicíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados entre átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre; y es preferentemente un grupo heteroarilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> monocíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados entre átomos de nitrógeno, oxígeno, y azufre (un grupo heteroarilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>). Los ejemplos específicos de los mismos incluyen tienilo, furilo, pirrolilo, triazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, isobenzofurilo, indolizino, isoindolilo, indolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, y similares. 1,3,4-Oxadiazolilo es preferible.

35

En la presente memoria descriptiva, el término "alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a un grupo alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen etinilo, 2-propinilo, 2-hexinilo y similares. Eтинilo es preferible.

40

En la presente memoria descriptiva, el término "hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o

ramificado que tiene un grupo hidroxilo. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, hidroxipentilo, hidroxihexilo, y similares. Entre ellos, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, y 2-hidroxibutilo son preferibles.

- 5 En la presente memoria descriptiva, el término "di (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) amino-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado que tiene un grupo amino que tiene dos grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. Un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado que tiene un grupo amino que tiene dos grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineales o ramificados (un grupo di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)amino-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). Los ejemplos específicos de los mismos incluyen dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, dimetilaminopropilo, dimetilaminobutilo, dimetilaminopentilo, dimetilaminohexilo, dietilaminometilo, dietilaminoetilo, dietilaminopropilo, dietilaminobutilo, dietilaminopentilo, dietilaminohexilo, dipropilaminometilo, dibutilaminometilo, dipentilaminometilo, dihexilaminometilo, etil(metil)aminometilo, y similares. Dimetilaminometilo y dietilaminometilo son preferibles.

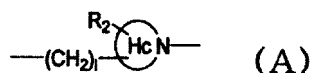
- 15 En la presente memoria descriptiva, el término "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tiene un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado. Es preferentemente un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado que tiene un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado (un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). Los ejemplos específicos de dichos grupos incluyen metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, metoxibutilo, metoxipentilo, metoxihexilo, etoximetilo, etoxietilo, etoxipropilo, etoxibutilo, etoxipentilo, etoxihexilo, propoximetilo, butoximetilo, pentiloximetilo, hexiloximetilo, y similares. Entre ellos, 2-metoxietilo es preferible.

- 20 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "halógeno" incluyen cloro, bromo, flúor, y yodo. El flúor es preferible.

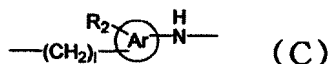
- 25 En la Fórmula (I), las siguientes combinaciones de X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> son preferibles. (1) Cuando X<sub>2</sub> es N, X<sub>1</sub> es N o CH. (2) Cuando X<sub>2</sub> es CH, X<sub>1</sub> es CH.

En la Fórmula (I), 1 es preferiblemente 0 o 1.

En la Fórmula (I), Y es preferiblemente un grupo representado por la Fórmula (A)



- 30 (en la que R<sub>2</sub> y 1 son como se han definido anteriormente) o un grupo representado por la Fórmula (C)



(en la que R<sub>2</sub> y 1 son como se han definido anteriormente). Más preferentemente, el resto divalente representado por

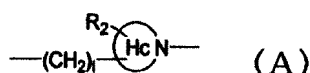


- 35 de un grupo representado por la Fórmula (A) es pirrolidinileno, azetidínileno, o piperidinileno, o el resto divalente representado por

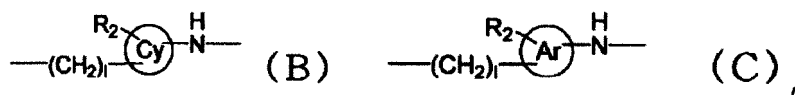


de un grupo representado por la Fórmula (C) es fenileno.

- 40 En la Fórmula (I), las siguientes combinaciones de Y y Z son preferibles. Cuando Y es un grupo representado por la Fórmula (A)



(en la que R<sub>2</sub> y 1 son como se han definido anteriormente), Z es -C(R<sub>4</sub>)=C(R<sub>5</sub>) (R<sub>6</sub>) o -C≡C-R<sub>7</sub>. Cuando Y es un grupo representado por la Fórmula (B) o (C):



45

o

(en la que R<sub>2</sub> y 1 son como se han definido anteriormente), Z es -C(R<sub>4</sub>)=C(R<sub>5</sub>) (R<sub>6</sub>).

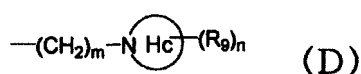
En la Fórmula (I), R<sub>1</sub> es preferiblemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y más preferiblemente metilo o etilo.

- 5 En la Fórmula (I), R<sub>2</sub> es preferentemente hidrógeno, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, -C(=O)OR<sub>x</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o heteroarilo C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub> que tiene opcionalmente R<sub>3</sub>, y más preferentemente etinilo, metoxicarbonilo, hidroximetilo, o 1,3,4-oxadiazolilo que tiene opcionalmente R<sub>3</sub>.

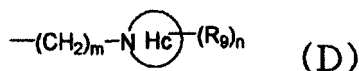
- 10 En la Fórmula (I), R<sub>3</sub> es preferiblemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o di-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y más preferiblemente metilo o dimetilaminometilo.

En la Fórmula (I), R<sub>4</sub> es preferiblemente hidrógeno o halógeno, más preferiblemente hidrógeno o flúor, e incluso más preferiblemente hidrógeno.

- 15 En la Fórmula (I), R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son preferiblemente hidrógeno, grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene opcionalmente R<sub>8</sub>, o un grupo representado por la Fórmula (D)



(en la que R<sub>9</sub>, m y n son como se han definido anteriormente), y más preferiblemente hidrógeno, metilo que tiene R<sub>8</sub>, o un grupo representado por la Fórmula (D)



- 20 (en la que R<sub>9</sub>, m, y n son como se han definido anteriormente).

En la Fórmula (I), m es preferiblemente 1.

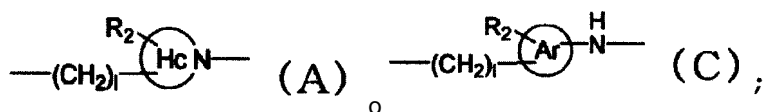
- 25 En la Fórmula (I), R<sub>9</sub> es preferiblemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, flúor, o hidroxilo, y más preferiblemente metilo, flúor, o hidroxilo.

En la Fórmula (I), n es preferiblemente 0 o 1.

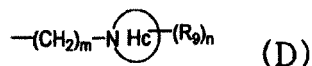
- 30 En la Fórmula (I), R<sub>7</sub> es preferentemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y más preferiblemente hidrógeno, hidroximetilo, metilo, o 2-hidroxilo-2-metil-etilo.

En la Fórmula (I), R<sub>8</sub> es preferiblemente hidroxilo o -N(R<sub>x</sub>) (R<sub>y</sub>). En esta fórmula, R<sub>1</sub> y R<sub>y</sub> son preferentemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y más preferiblemente hidrógeno, metilo, etilo, *tert*-butilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, o 2-metoxietilo.

- 35 Preferentemente, los Compuestos (I) son compuestos representados por la Fórmula (I) en la que R<sub>4</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; X<sub>4</sub> y X<sub>2</sub> son independientemente N o CH; Y es un grupo representado por la Fórmula (A) o (C):

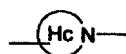


- 40 R<sub>2</sub> es hidrógeno, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, -C(=O)OR<sub>1</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o heteroarilo C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub> que tiene opcionalmente R<sub>3</sub>; R<sub>3</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; Z es -C(R<sub>4</sub>)=C(R<sub>5</sub>) (R<sub>6</sub>) o -C≡C-R<sub>7</sub>; R<sub>4</sub> es hidrógeno o halógeno; R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son iguales o diferentes, y cada uno representa hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene opcionalmente R<sub>8</sub>, o un grupo representado por la Fórmula (D)

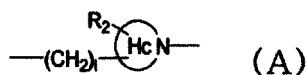


- 45 R<sub>7</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; R<sub>8</sub> es hidroxilo o -N(R<sub>x</sub>) (R<sub>y</sub>); R<sub>9</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, flúor, o hidroxilo; R<sub>x</sub> y R<sub>y</sub> son iguales o diferentes, y cada uno representa hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y 1 es 0 o 1, m es 1, y n es 0 o 1.

- 50 Más preferentemente, los Compuestos (I) son compuestos representados por la Fórmula (I) en la que R<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> son tales que (1) cuando X<sub>2</sub> es N, X<sub>1</sub> es N o CH, y (2) cuando X<sub>2</sub> es CH, X<sub>1</sub> es CH; en Y, el resto divalente representado por



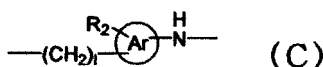
del grupo representado por la Fórmula (A)



es pirrolidinileno, azetidileno, o piperidinileno, o el resto divalente representado por

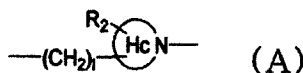


5 del grupo representado por la Fórmula (C)

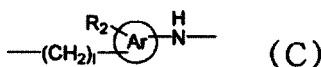


es fenileno;

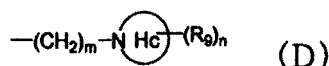
(a) cuando Y es un grupo representado por la Fórmula (A)



10 (en la que R<sub>2</sub> es hidrógeno, etinilo, metoxicarbonilo, hidroximetilo, o 1,3,4-oxadiazolilo que tiene opcionalmente R<sub>3</sub>; R<sub>3</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y 1 es 0 o 1), Z es -C(R<sub>4</sub>)=C(R<sub>5</sub>) (R<sub>6</sub>) o -C≡C-R<sub>7</sub>, (b) cuando Y es un grupo representado por la Fórmula (C)



15 (en la que R<sub>2</sub> es hidrógeno; y 1 es 0 o 1), Z es -C(R<sub>4</sub>)=C(R<sub>5</sub>) (R<sub>6</sub>); R<sub>4</sub> es hidrógeno o flúor; R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son iguales o diferentes, y cada uno representa hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene opcionalmente R<sub>8</sub>, o un grupo representado por la Fórmula (D)



20 R<sub>7</sub> es hidrógeno, hidroximetilo, metilo, o 2-hidroxi-2-metil-etilo; R<sub>8</sub> es -N(R<sub>x</sub>) (R<sub>y</sub>); R<sub>9</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, flúor, o hidroxilo; R<sub>x</sub> y R<sub>y</sub> son iguales o diferentes, y cada uno representa hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, m es 1, y n es 0 o 1.

25 De forma incluso más preferida, los Compuestos (I) son compuestos representados por la Fórmula (I) en la que R<sub>1</sub> es metilo o etilo; X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> son tales que (1) cuando X<sub>2</sub> es N, X<sub>1</sub> es N o CH, y (2) cuando X<sub>2</sub> es CH, X<sub>1</sub> es CH; en Y, el resto divalente representado por

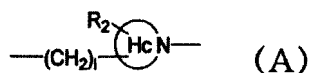


es pirrolidinileno, azetidileno, piperidinileno, o el resto divalente representado mediante



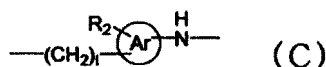
30 es fenileno;

(a) cuando Y es un grupo representado por la Fórmula (A)



(en la que R<sub>2</sub> es hidrógeno, etinilo, metoxicarbonilo, hidroximetilo, o 1,3,4-oxadiazolilo que tiene opcionalmente

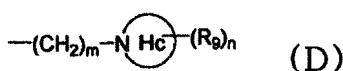
metilo; y 1 es 0 o 1), Z es  $-C(R_4)=C(R_5)$  ( $R_6$ ) o  $-C=C-R_7$ , (b) cuando Y es un grupo representado mediante la Fórmula (C)



- 5 (en la que  $R_2$  es hidrógeno; y 1 es 1),  
Z es  $-C(R_4)=C(R_5)$  ( $R_6$ );  $R_4$  es hidrógeno;  $R_5$  y  $R_6$  son iguales o diferentes, y cada uno representa hidrógeno, metilo que tiene  $R_8$ , o el resto monovalente representado mediante



del grupo representado por la Fórmula (D)



- 10 es pirrolidinilo, piperidinilo, azetidínulo, piperazinilo o morfolinilo;  $R_7$  es hidrógeno, hidroximetilo, metilo, o 2-hidroxi-2-metil-etilo;  $R_8$  es  $-N(R_x)$  ( $R_y$ );  $R_9$  es metilo, flúor, o hidroxilo; y;  $R_x$  y  $R_y$  son iguales o diferentes, y cada uno representa hidrógeno, metilo, etilo, *terc*-butilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, o 2-metoxietilo; y m es 1, y n es 0 o 1.

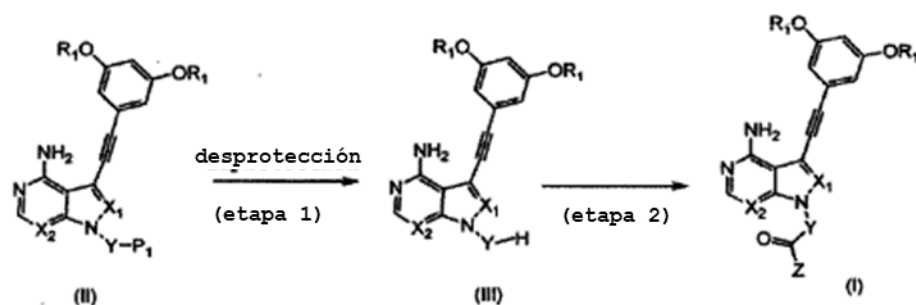
- 15 Los ejemplos específicos de Compuestos (I) preferibles incluyen los siguientes:

- (1) (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etilil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 2),  
20 (2) (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etilil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 5),  
(3) (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dietoxifenil)etilil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 8),  
(4) 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etilil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 9),  
25 (5) 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etilil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidín-1-il)-4-hidroxibut-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 10),  
(6) 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etilil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidín-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 12),  
(7) 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etilil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidín-1-il)-4-(ciclopropilamino)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 13),  
30 (8) 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etilil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidín-1-il)-4-(isopropilamino)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 14),  
(9) 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etilil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidín-1-il)-4-(etil(metil)amino)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 15),  
35 (10) 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etilil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidín-1-il)-4-(ciclobutilamino)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 16),  
(11) 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etilil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidín-1-il)-4-(dietilamina)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 17),  
(12) 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etilil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidín-1-il)-4-(*terc*-butilamino)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 18),  
40 (13) 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etilil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidín-1-il)-4-(isopropil(metil)amino)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 19),  
(14) 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etilil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidín-1-il)-4-(piperidin-1-il)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 20),  
45 (15) (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etilil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidín-1-il)-4-(3-fluoropirrolidin-1-il)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 22),  
(16) (R)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etilil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidín-1-il)-4-(3-fluoropirrolidin-1-il)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 23),  
(17) 1-((2S,4S)-4-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etilil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 28),  
50 (18) 1-(2S, 4S)-4-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etilil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2-etilpirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 32),  
(19) (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etilil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 38),  
55 (20) (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etilil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona

- (Compuesto del Ejemplo 39),  
 (21) (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1-il)-4-(pirrolidin-1-il)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 40),  
 (22) (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1-il)-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 42),  
 5 (23) (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1-il)but-2-in-1-ona (Compuesto del Ejemplo 46),  
 (24) (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1-il)-4-hidroxi-4-metilpent-2-in-1-ona (Compuesto del Ejemplo 47),  
 10 (25) 1-((S)-3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1-il)-4-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 49),  
 (26) (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1-il)-4-(piperidin-1-il)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 50),  
 15 (27) 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 51),  
 (28) 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidín-1-il)-4-(dimetil amino)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 52),  
 (29) 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidín-1-il)-4-(pirrolidin-1-il)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 53),  
 20 (30) 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidín-1-il)-4-(azetidín-1-il)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 55),  
 (31) 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidín-1-il)-4-(etil(metil)amino)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 56),  
 (32) 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidín-1-il)-4-(isopropilamino)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 57),  
 25 (33) 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidín-1-il)-4-(dietilamina)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 59),  
 (34) 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidín-1-il)-4-((2-metoxietil)(metil)amino)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 60),  
 30 (35) 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidín-1-il)-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 61),  
 (36) (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidín-1-il)-4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 62),  
 (37) (R)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidín-1-il)-4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 63),  
 35 (38) (2S, 4S)-metil-1-acriloil-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidina-2-carboxilato (Compuesto del Ejemplo 66),  
 (39) 1-((2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 68), y  
 40 (40) (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 73).

A continuación, el método para producir el Compuesto (I), que es el ingrediente activo del agente antitumoral de acuerdo con la presente invención, se va a explicar. El Compuesto (I) se puede producir, por ejemplo, según los siguientes métodos de producción o según los métodos descritos en los Ejemplos. Sin embargo, el método para producir el Compuesto (I) no está limitado a estos ejemplos de reacción.

Método de producción 1



(en el que  $P_1$  es un grupo protector, del grupo amino contenido de  $Y$ ; y  $R_1$ ,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $Y$ , y  $Z$  son como se han definido anteriormente).

(Etapa 1) En esta etapa, el grupo amino protegido del compuesto de Fórmula (II) se desprotege para producir el

compuesto de Fórmula (III). El método para la desprotección se puede llevar a cabo de acuerdo con un método conocido, tal como el método descrito en *Protective Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene, John Wiley & Sons (1981); o métodos similares a los mismos. Un ejemplo del grupo protector es *tert*-butiloxicarbonilo. Si un grupo *tert*-butiloxicarbonilo se usa como grupo protector, la desprotección se lleva a cabo preferentemente en condiciones ácidas. Los ejemplos de ácidos que se pueden usar incluyen ácido clorhídrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido tósico, y similares. Dicho ácido se utiliza preferentemente en una cantidad de 1 a 100 moles por mol de Compuesto (II).

Se puede usar cualquier disolvente que no afecte negativamente a la reacción. Los ejemplos de los mismos incluyen alcoholes (por ejemplo, metanol), hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno y xileno), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo y 1,2-dicloroetano), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), éteres (por ejemplo, dimetoxietano y tetrahidrofurano), disolventes apróticos polares (por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, y hexametilfosforamida), o una mezcla de los mismos. El tiempo de reacción es de 0,1 a 100 horas, y preferentemente de 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción es de 0 °C a 120 °C, y preferiblemente de 0 °C a 90 °C.

El compuesto de Fórmula (III) así obtenido se puede someter a la etapa posterior tras aislamiento, o sin el mismo, y purificación por métodos de separación y purificación conocidos, tales como concentración, concentración al vacío, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación y cromatografía.

(Etapa 2) En esta etapa, el compuesto de Fórmula (III) se amida con un ácido carboxílico representado por Z-COOH o con un haluro de ácido representado por Z-C(=O)-L (en la que L es cloro o bromo) para producir el compuesto de Fórmula (I).

Cuando se usa un ácido carboxílico representado por Z-COOH como reactivo de amidación, la reacción se realiza usando el ácido carboxílico en una cantidad de 0,5 a 10 moles, y preferiblemente 1 a 3 moles, por mol del compuesto de Fórmula (III) en presencia de un agente de condensación adecuado. El ácido carboxílico puede ser un producto comercialmente disponible, o se puede producir de acuerdo con un método conocido.

Se puede usar cualquier disolvente de reacción que no afecte negativamente a la reacción. Los ejemplos de disolventes preferibles incluyen isopropanol, alcohol *tert*-butílico, tolueno, benceno, cloruro de metileno, cloroformo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetilformamida, dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidinona, dimetilsulfóxido, y una mezcla de disolventes de los mismos. La temperatura de reacción es habitualmente de -78 a 200 °C, y preferentemente de 0 a 50 °C.

El tiempo de reacción es preferentemente de 5 minutos a 3 días, y preferentemente de 5 minutos a 10 horas.

Los ejemplos del agente de condensación incluyen difenilfosforil azida, *N,N*-diclohexilcarbodiimida, sales de benzotriazol-1-iloxi-trisdimetilaminofosfonio, cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilfolinio, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, una combinación de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol, cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio, hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazo-1-il)-*N,N,N'*-*N'*-tetrametiluronio, y similares.

Se puede añadir opcionalmente una base a la reacción. Los ejemplos de bases útiles incluyen bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, *tert*-butirato de potasio, *tert*-butirato de sodio, metóxido sódico, etóxido de sodio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de potasio, y butillitio; y bases inorgánicas tales como hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, e hidruro de sodio. Dicha base se añade en una cantidad de 1 a 100 moles, y preferiblemente de 1 a 10 moles, por mol del compuesto de Fórmula (III)

Cuando un haluro de ácido representado por Z-C(=O)-L (en las que L es cloro o bromo) se usa como reactivo de amidación, el haluro de ácido se usa en una cantidad de 0,5 a 5 moles, y preferentemente de 0,9 a 1,1 moles, por mol del compuesto de Fórmula (III). El haluro de ácido puede ser un producto comercialmente disponible, o se puede producir de acuerdo con un método conocido.

Se puede usar cualquier disolvente de reacción que no afecte negativamente a la reacción. Los ejemplos de disolventes preferibles incluyen tolueno, benceno, cloruro de metileno, cloroformo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetilformamida, dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidinona, y una mezcla de disolventes de los mismos. La temperatura de reacción es, de forma típica, de -78 a 200 °C, y preferentemente de -20 a 50 °C. EL tiempo de reacción es preferentemente de 5 minutos a 3 días, y preferentemente de 5 minutos a 10 horas.

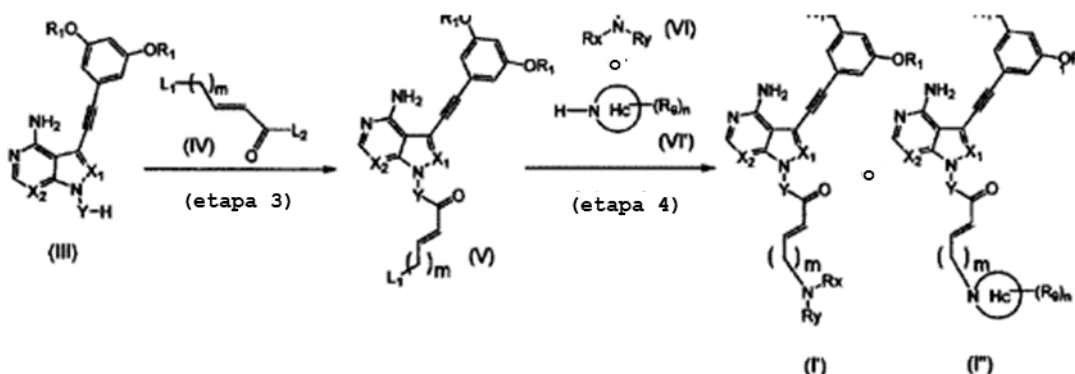
Se puede añadir opcionalmente una base a la reacción. Los ejemplos de bases útiles incluyen bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, *tert*-butirato de potasio, *tert*-butirato de sodio, metóxido sódico, etóxido de sodio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de potasio, y butillitio; y bases inorgánicas tales como hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, e hidruro de sodio.

Dicha base se añade en una cantidad de 1 a 100 moles, preferentemente de 1 a 10 moles, por mol del compuesto de Fórmula (III).

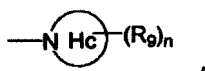
5 El compuesto de Fórmula (I) así obtenido se puede aislar y purificar por medios de separación y purificación conocidos, tales como concentración, concentración al vacío, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación y cromatografía.

10 Entre los Compuestos (I), el compuesto de Fórmula (I') o (I'') también se puede producir según el método de producción 2 usando, por ejemplo, el Compuesto (III) obtenido en la etapa 1 del método de producción 1 como compuesto de partida, y usando una amina específica.

Método de producción 2



15 (en la que L<sub>1</sub> y L<sub>2</sub> son halógeno; H de Y-H es hidrógeno directamente unido a un átomo de nitrógeno; y X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, Y, R<sub>x</sub>, R<sub>y</sub>, R<sub>1</sub>,



m, y n son como se han definido anteriormente).

20 (Etapa 3) En esta etapa, el compuesto de Fórmula (III) se amida con un haluro de ácido representado mediante la Fórmula (IV) para producir el compuesto de Fórmula (V).

25 Los ejemplos de átomos de halógeno representados por L<sub>1</sub> o L<sub>2</sub> en la Fórmula (IV) incluyen bromo y cloro. El compuesto representado mediante la Fórmula (IV) puede ser un producto comercialmente disponible, o se puede producir de acuerdo con un método conocido.

El compuesto de Fórmula (IV) se usa en una cantidad de 0,5 a 5 moles, y preferentemente de 0,9 a 1,1 moles, por mol de Compuesto (III).

30 Se puede añadir opcionalmente una base a la reacción. Los ejemplos de bases útiles incluyen bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropiltilamina, piridina, lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, *terc*-butirato de potasio, *terc*-butirato de sodio, metóxido sódico, etóxido de sodio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de potasio, y butillitio; y bases inorgánicas tales como hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, e hidruro de sodio. Dicha base se puede añadir en una cantidad de 1 a 100 moles, y preferiblemente de 1 a 10 moles, por mol del compuesto de Fórmula (III).

35 Se puede usar cualquier disolvente de reacción que no afecte negativamente a la reacción. Los ejemplos de disolventes de reacción preferibles incluyen tolueno, benceno, cloruro de metileno, cloroformo, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, dimetilformamida, dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidinona, y una mezcla de disolventes de los mismos. La temperatura de reacción es de forma típica de -78 a 200 °C, y preferentemente de 0 a 50 °C. El tiempo de reacción es preferentemente de 5 minutos a 3 días, y preferentemente de 5 minutos a 10 horas.

40 El compuesto de Fórmula (V) así obtenido se puede someter a la etapa posterior tras aislamiento, o sin el mismo, y purificación por métodos de separación y purificación conocidos, tales como concentración, concentración al vacío, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación y cromatografía.

45 (Etapa 4) En esta etapa, el compuesto de Fórmula (V) se alquila con una amina representada mediante la Fórmula (VI) o (VI') para producir el compuesto de Fórmula (I) o (I').



El compuesto de Fórmula (VI) o (VI') se puede usar en una cantidad de 1 a 20 moles, y preferentemente de 1 a 10 moles, por mol del compuesto de Fórmula (V).

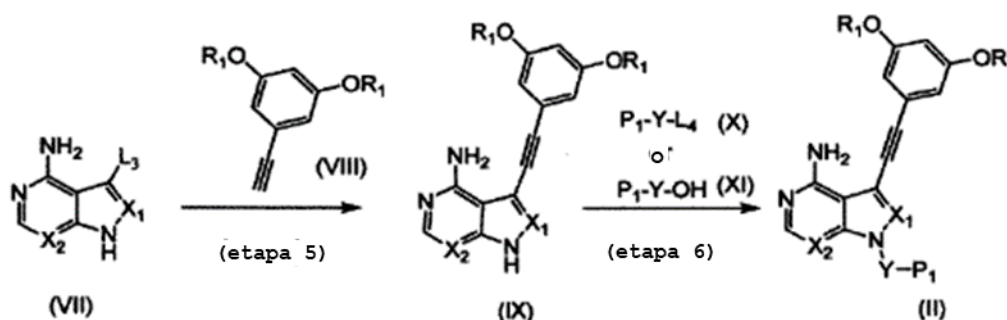
Además, se puede añadir opcionalmente una base a la reacción. Los ejemplos de dichas bases incluyen bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, *terc*-butirato de potasio, *terc*-butirato de sodio, metóxido sódico, etóxido de sodio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de potasio, y butillitio; y bases inorgánicas tales como hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, e hidruro de sodio. Dicha base se puede añadir en una cantidad de 1 a 100 moles, y preferiblemente de 1 a 20 moles, por mol del compuesto de Fórmula (V).

Se puede usar cualquier disolvente de reacción que no afecte negativamente a la reacción. Por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, *N*-metilpirrolidin-2-ona, acetonitrilo, y similares, que se pueden usar en solitario o como una mezcla. El tiempo de reacción es de 0,1 a 100 horas, y preferentemente de 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción es de 0 °C hasta la temperatura de ebullición del disolvente, y preferentemente de 0 a 100 °C.

El compuesto de Fórmula (I') o (I'') así obtenido se puede aislar y purificar por medios de separación y purificación conocidos, tales como concentración, concentración al vacío, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación y cromatografía.

El compuesto de Fórmula (II) usado para producir el Compuesto (I) se puede producir, por ejemplo, según el método de producción 3 o 4.

Método de producción 3



(en la que  $L_3$  y  $L_4$  son grupos salientes; y  $R_1$ ,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $Y$ , y  $P_1$  son como se han definido anteriormente.)

(Etapa 5) En esta etapa, el compuesto de Fórmula (VII) se somete a una reacción de acoplamiento (Sonogashira) con el compuesto de Fórmula (VIII) para producir el compuesto de Fórmula (IX). Esta etapa se puede realizar de acuerdo con un método conocido de forma general (véase, por ejemplo, Chemical Reviews, vol. 107, p. 874, 2007), por ejemplo, en presencia de un catalizador de metal de transición y una base en un disolvente que no afecte negativamente a la reacción.

En la Fórmula (VII), el grupo saliente representado mediante  $L_3$  es bromo o yodo. El compuesto de Fórmula (VII) puede ser un producto comercialmente disponible, o se puede producir según un método conocido.

En esta etapa, el compuesto de Fórmula (VIII) se puede usar en una cantidad de 1 a 10 moles, y preferentemente de 1 a 3 moles, por mol del compuesto de Fórmula (VII).

Los ejemplos de catalizadores de metal de transición que se pueden usar en esta etapa incluyen catalizadores de paladio (por ejemplo, acetato de paladio, tris(dibencilidenoacetona)dipaladio, y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) formando complejo con diclorometano). Si es necesario, se puede añadir un ligando (por ejemplo, trifenilfosfina y tri-*terc*-butilfosfina) y se puede usar un reactivo de cobre (por ejemplo, yoduro de cobre y acetato de cobre) como catalizadores auxiliares. La cantidad del catalizador de metal de transición utilizado puede variar dependiendo del tipo del catalizador. El catalizador de metal de transición se utiliza, de forma típica, en una cantidad de 0,0001 a 1 mol, y preferentemente de 0,01 a 0,5 moles, por mol del compuesto de Fórmula (VII). La cantidad del ligando utilizado es, de forma típica, de 0,0001 a 4 moles, y preferentemente de 0,01 a 2 moles, por mol del compuesto de Fórmula (VII). La cantidad del catalizador auxiliar usado es, de forma típica, de 0,0001 a 4 moles, y preferentemente de 0,01 a 2 moles, por mol del compuesto de Fórmula (VII).

Se puede añadir opcionalmente una base a la reacción. Los ejemplos de bases útiles incluyen bases orgánicas tales

como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, *terc*-butirato de potasio, *terc*-butirato de sodio, metóxido sódico, etóxido de sodio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de potasio, y butillitio; y bases inorgánicas tales como hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, e hidruro de sodio. Entre ellos, son  
5 preferibles las bases orgánicas tales como trietilamina y diisopropiletilamina. La cantidad de la base usada es, de forma típica, de 0,1 a 50 moles, preferentemente de 1 a 20 moles, por mol del compuesto de Fórmula (VII).

Se puede usar cualquier disolvente de reacción que no afecte negativamente a la reacción. Los ejemplos de disolventes útiles incluyen agua, benceno, tolueno y xileno), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), éteres (por ejemplo, dimetoxietano, tetrahidrofurano, y 1,4-dioxano), alcoholes (por ejemplo, metanol y etanol), disolventes apróticos polares (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido y hexametilfosforamida), agua, y mezclas de los mismos. El tiempo de reacción es de 0,1 a 100 horas, y preferentemente de 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción es de 0 °C hasta la temperatura de ebullición del disolvente, y preferentemente de 0 a 150 °C.  
10

15 El compuesto de Fórmula (IX) así obtenido se puede someter a la etapa posterior tras aislamiento, o sin el mismo, y purificación por métodos de separación y purificación conocidos, tales como concentración, concentración al vacío, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación y cromatografía.

20 (Etapa 6) En esta etapa, el compuesto de Fórmula (IX) se usa con el compuesto de Fórmula (X) o (XI) para producir el compuesto de Fórmula (II).

Cuando el compuesto de Fórmula (X) se usa como agente alquilante, el compuesto de Fórmula (II) se puede producir en presencia de una base. En la Fórmula (X),  $L_4$  puede ser un grupo saliente, tal como cloro, bromo, yodo, un éster del ácido metanosulfónico, o un éster del ácido p-toluenosulfónico. El agente alquilante puede ser un producto comercialmente disponible, o se puede producir de acuerdo con un método conocido. El compuesto de Fórmula (X) se puede usar en una cantidad de 1 a 10 moles, preferentemente de 1 a 5 moles, por mol del compuesto de Fórmula (IX).  
25

Los ejemplos de bases útiles incluyen bases inorgánicas tales como hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidróxido de cesio, hidruro de sodio e hidruro de potasio; y aminas orgánicas tales como trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, diisopropiletilamina, *N*-metilmorfolina, piridina, 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina, lutidina y colidina. Dicha base se puede usar en una cantidad de 1 a 100 moles, preferentemente de 2 a 10 moles, por mol del compuesto de Fórmula (IX).  
30

35 Como disolvente, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, *N*-metilpirrolidin-2-ona, acetonitrilo, y similares, que se pueden usar en solitario o como una mezcla. El tiempo de reacción es de 0,1 a 100 horas, y preferentemente de 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción es de 0 °C hasta la temperatura de ebullición del disolvente, y preferentemente de 0 a 100 °C.

40 Cuando el compuesto de Fórmula (XI) se usa como agente alquilante, el compuesto de Fórmula (II) se puede producirse usando la reacción de Mitsunobu. Esta etapa se puede realizar de acuerdo con un método conocido de forma general (véase, por ejemplo, Chemical Reviews, Vol. 109, p. 2551, 2009), por ejemplo, en presencia de reactivos de Mitsunobu y un reactivo de fosfina en un disolvente que no afecte negativamente a la reacción. Esta etapa se realiza usando el compuesto de Fórmula (XI) en una cantidad de 1 a 10 moles por mol del compuesto de Fórmula (IX).  
45

Los ejemplos de reactivos de Mitsunobu incluyen azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo, y similares. Dichos reactivos de Mitsunobu se utilizan en una cantidad de 1 a 10 moles, y preferentemente de 1 a 5 moles, por mol del compuesto de Fórmula (IX).  
50

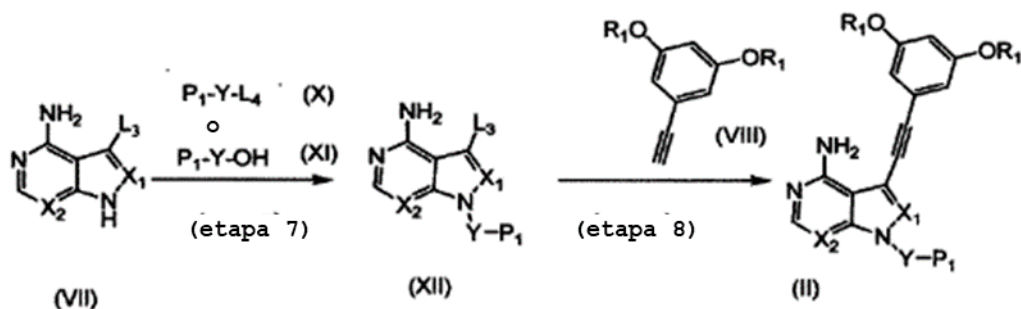
Los ejemplos de reactivos electrófilos de fosfina incluyen trifenilfosfina, tributilfosfina, y similares. Dicho reactivo de fosfina se usa en una cantidad de 1 a 10 moles, y preferentemente de 1 a 5 moles, por mol del compuesto de Fórmula (IX).

55 Se puede usar cualquier disolvente de reacción que no afecte negativamente a la reacción. Los ejemplos de disolventes de reacción preferibles incluyen tolueno, bencenotetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetilformamida, dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidinona, dimetilsulfóxido, y una mezcla de disolventes de los mismos.

La temperatura de reacción es, de forma típica, de -78 a 200 °C, y preferentemente de 0 a 50 °C. EL tiempo de reacción es preferentemente de 5 minutos a 3 días, y preferentemente de 10 minutos a 10 horas.  
60

El compuesto de Fórmula (II) así obtenido se puede utilizar después del aislamiento y purificación, o sin los mismos, por métodos de separación y purificación conocidos, tales como concentración, concentración al vacío, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación y cromatografía, para producir el Compuesto (I).  
65

## Método de producción 4



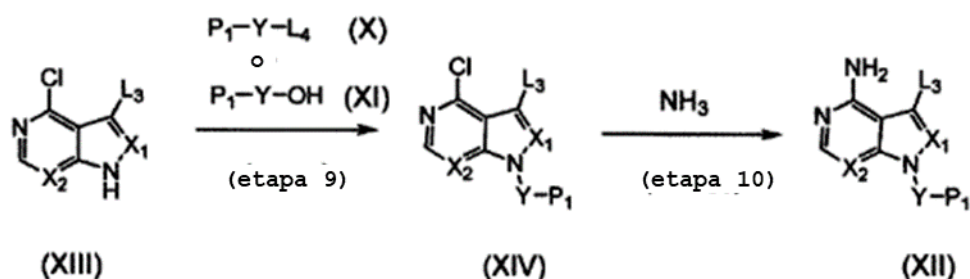
(en la que  $L_3$ ,  $L_4$ ,  $R_1$ ,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $Y$ , y  $P_1$  son como se han definido anteriormente.)

5 (Etapa 7) Esta etapa se puede realizar de una forma similar a la etapa 6.

(Etapa 8) Esta etapa se puede realizar de una forma similar a la etapa 5.

10 El compuesto de Fórmula (XII) utilizado en la producción del Compuesto (I) también se puede producir, por ejemplo, según el método de producción 5.

## Método de producción 5



(en la que  $L_3$ ,  $L_4$ ,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $Y$ , y  $P_1$  son como se han definido anteriormente.)

15

(Etapa 9) Esta etapa se puede realizar de una forma similar a la etapa 6.

(Etapa 10) En esta etapa, el compuesto de Fórmula (XIV) se hace reaccionar con amoníaco o una sal del mismo para producir el compuesto de Fórmula (XII).

20

El amoníaco o una sal del mismo se utiliza de forma típica en una cantidad de equimolar a en exceso por mol del compuesto de Fórmula (XIII) en esta etapa. Se puede usar cualquier disolvente de reacción que no afecte negativamente a la reacción. Los ejemplos de disolventes de reacción preferibles incluyen agua, metanol, etanol, isopropanol, alcohol *tert*-butílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetilformamida, *N*-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, y una mezcla de disolventes de los mismos.

25

La temperatura de reacción es, de forma típica, de 0 a 200 °C, y preferentemente temperatura ambiente a 150 °C. El tiempo de reacción es de forma típica de 5 minutos a 7 días, y preferentemente de 30 minutos a 24 horas.

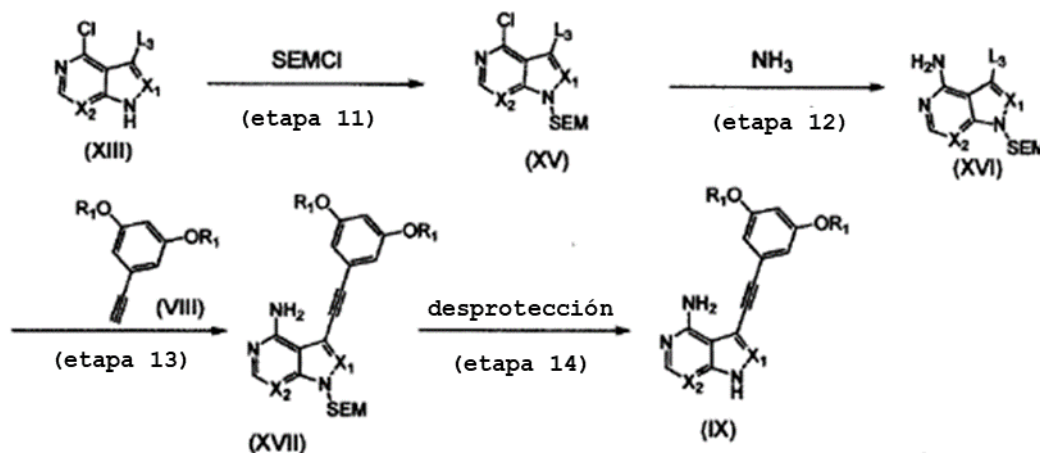
30

El compuesto de Fórmula (XIV) así obtenido se puede someter a la etapa posterior 8 tras aislamiento, o sin el mismo, y purificación por métodos de separación y purificación conocidos, tales como concentración, concentración al vacío, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación y cromatografía.

35

El compuesto de Fórmula (IX) utilizado en la producción del Compuesto (I) también se puede producir, por ejemplo, según el método de producción 6.

## Método de producción 6



(en la que  $L_3$ ,  $X_1$ , y  $X_2$  son como se han definido anteriormente, y SEM es trimetilsililetoximetilo.)

5 (Etapa 11) En esta etapa, el compuesto de Fórmula (XIII) se hace reaccionar con SEMCl (cloruro de trimetilsililetoximetilo) en presencia de una base para producir el compuesto de Fórmula (XV). El compuesto de Fórmula (XIII) puede ser un producto comercialmente disponible, o se puede producir de acuerdo con un método conocido.

10 El SEMCl se utiliza de forma típica en una cantidad de equimolar a en exceso por mol del compuesto de Fórmula (XIII) en esta etapa. Se puede usar cualquier disolvente de reacción que no afecte negativamente a la reacción. Los ejemplos de disolventes de reacción preferibles incluyen tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, cloroformo, cloruro de metileno, dimetilformamida, *N*-metilpirrolidona, y disolventes mixtos de los mismos.

15 Los ejemplos de bases útiles incluyen bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, y 4-dimetilaminopiridina; y bases inorgánicas tales como hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidróxido sódico, hidruro sódico, y *tert*-butirato de potasio.

20 Dicha base se utiliza de forma típica en una cantidad de equimolar a en exceso, y preferentemente de 1 a 3 moles, por mol del compuesto de Fórmula (XIII).

La temperatura de reacción es normalmente de  $-78$  a  $50$  °C, y preferentemente de  $0$  °C a temperatura ambiente. El tiempo de reacción es preferentemente de 5 minutos a 7 días, y preferentemente de 10 minutos a 24 horas.

25 El compuesto de Fórmula (XV) así obtenido se puede someter a la etapa posterior tras aislamiento, o sin el mismo, y purificación por métodos de separación y purificación conocidos, tales como concentración, concentración al vacío, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación y cromatografía.

30 (Etapa 12) Esta etapa se puede realizar de una forma similar a la etapa 10.

El compuesto de Fórmula (XVI) así obtenido se puede someter a la etapa posterior tras aislamiento, o sin el mismo, y purificación por métodos de separación y purificación conocidos, tales como concentración, concentración al vacío, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación y cromatografía.

35 (Etapa 13) Esta etapa se puede realizar de una forma similar a la etapa 5.

40 (Etapa 14) En esta etapa, el compuesto de Fórmula (XVII) se desprotege en condiciones ácidas para producir el compuesto de Fórmula (IX). La desprotección se puede llevar a cabo por un método conocido, tal como el método descrito en *Protective Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene, John Wiley & Sons (1981); o un método similar al anterior.

Los ejemplos de ácidos útiles incluyen ácido clorhídrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido tósico, y similares. Dicho ácido se utiliza en una cantidad de 1 a 100 moles por mol de compuesto de Fórmula (XVII).

45 Se puede usar cualquier disolvente que no afecte negativamente a la reacción. Los ejemplos de disolventes útiles incluyen alcoholes (por ejemplo, metanol), hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno y xileno), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo y 1,2-dicloroetano), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), éteres (por ejemplo, dimetoxietano, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano), disolventes apróticos polares (por ejemplo, *N*-

dimetilformamida, dimetilsulfóxido, y hexametilfosforamida), y mezclas de los mismos.

El tiempo de reacción es de 0,1 a 100 horas, y preferentemente de 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción es de 0 °C hasta la temperatura de ebullición del disolvente, y preferentemente de 0 a 100 °C.

5 El compuesto de Fórmula (IX) así obtenido se puede utilizar en la etapa 6 tras aislamiento, o sin el mismo, y purificación por métodos de separación y purificación conocidos, tales como concentración, concentración al vacío, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación y cromatografía.

10 En los métodos de producción 1 a 6 anteriores, para los grupos funcionales que tienen un protón activo, tales como los grupos amino, imino, hidroxilo, carboxilo, y amida, e indol, se pueden usar reactivos de protección, o bien se introduce un grupo protector en dicho grupo funcional de acuerdo con un método habitual y, después, el grupo protector se puede eliminar en una etapa adecuada en cada método de producción.

15 El "grupo protector de un grupo amino o grupo protector de un grupo imino" no está especialmente limitado siempre que tenga función protectora. Los ejemplos de dichos grupos protectores incluyen grupos aralquilo tales como bencilo, *p*-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, *o*-nitrobencilo, *p*-nitrobencilo, benzohidrido, tritilo, y cumilo; grupos alcanilo inferiores tales como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, pivaloilo, trifluoroacetilo, y tricloroacetilo; benzoilo; grupos arilalcanilo tales como fenilacetilo y fenoxiacetilo; grupos alcóxicarbonilo inferior tales como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propiloxicarbonilo, y *terc*-butoxicarbonilo; grupos aralquilo carbonilo tales como *p*-nitrobenciloxicarbonilo y feniloxicarbonilo; grupos alquilsililo inferior tales como trimetilsililo y *terc*-butildimetilsililo; tetrahidropirano; trimetilsililetoximetilo; grupos alquilsulfonilo inferiores tales como metilsulfonilo, etilsulfonilo, y *terc*-butilsulfonilo; grupos alquilsulfonilo inferior tal como *terc*-butilsulfonilo; grupos arilsulfonilo tales como bencenosulfonilo y toluenosulfonilo; y grupos imido tales como ftalimido. En particular, trifluoroacetilo, acetilo, *terc*-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, trimetilsililetoximetilo, cumilo, y similares son preferibles.

20 El "grupo protector de un grupo hidroxilo" no está especialmente limitado siempre que tenga función protectora. Los ejemplos de dichos grupos protectores incluyen grupos alquilo inferior tales como bencilo, etilo, propilo, isopropilo, y *terc*-butilo; grupos alquilsililo inferior tales como trimetilsililo y *terc*-butildimetilsililo; grupos alcóximetilo inferior tales como metoximetilo y 2-metoxietoximetilo; tetrahidropirano; trimetilsililetoximetilo; grupos aralquilo tales como bencilo, *p*-metoxibencilo, 2,3-dimetoxibencilo, *o*-nitrobencilo, *p*-nitrobencilo, y tritilo; y grupos acilo tales como formilo, acetilo, y trifluoroacetilo. En particular, metilo, metoximetilo, tetrahidropirano, trimetilsililetoximetilo, *terc*-butildimetilsililo, acetilo, y similares son preferibles.

30 El "grupo protector de un grupo carboxilo" no está especialmente limitado siempre que tenga función protectora. Los ejemplos de dichos grupos protectores incluyen grupos alquilo inferior tales como bencilo, etilo, propilo, isopropilo, y *terc*-butilo; grupos haloalquilo inferior tales como 2,2,2-tricloroetilo; grupos alqueno inferior tales como alilo; trimetilsililetoximetilo; y grupos aralquilo tales como bencilo, *p*-metoxibencilo, *p*-nitrobencilo, benzohidrido, y tritilo. En particular, metilo, etilo, *terc*-butilo, alilo, bencilo, *p*-metoxibencilo, trimetilsililetoximetilo, y similares son preferibles.

35 El "grupo protector de un grupo carbonilo" no está especialmente limitado siempre que tenga función protectora. Los ejemplos de dichos grupos protectores incluyen cetales y acetales, tales como etilen cetal, trimetilen cetal, dimetil cetal, etilen acetal, trimetilen acetal, y dimetil acetal.

40 El método para eliminar dicho grupo protector puede variar dependiendo del tipo de grupo protector, estabilidad del compuesto deseado (I), etc. Por ejemplo, se pueden utilizar los siguientes métodos: solvolisis usando un ácido o una base de acuerdo con el método divulgado en una publicación (Protective Groups in Organic Synthesis, tercera edición, T. W. Green, John Wiley & Sons (1999)) o un método similar al mismo, es decir, un método de reacción que utiliza, por ejemplo, 0,01 moles o un importante exceso de un ácido, preferiblemente ácido trifluoroacético, ácido fórmico, o ácido clorhídrico, o una cantidad de equimolar a importante exceso de una base, preferentemente hidróxido potásico o hidróxido de calcio, reducción química usando un complejo de hidruro metálico, o similar; o una reducción catalítica usando un catalizador de paladio sobre carbono, catalizador de níquel Raney, o similar.

45 El Compuesto (I) se puede aislar y purificar fácilmente por medios de aislamiento y purificación habituales. Los ejemplos de dichos medios incluyen extracción con disolvente, recristalización, cromatografía de líquidos de alto rendimiento preparativa de fase invertida, cromatografía en columna, cromatografía en capa fina preparativa, y similares.

50 Cuando el Compuesto (I) tiene isómeros tales como isómeros ópticos, estereoisómeros, isómeros posicionales e isómeros rotacionales, cualesquiera de los isómeros y mezclas de los mismos están incluidas dentro del alcance del Compuesto (I). Por ejemplo, cuando el Compuesto (I) tiene isómeros ópticos, los isómeros ópticos separados de una mezcla racémica también están incluidos dentro del alcance del Compuesto (I). Cada uno de estos isómeros se puede obtener como un compuesto individual mediante síntesis y medios de separación conocidos (por ejemplo, concentración, extracción con disolvente, cromatografía en columna, y recristalización).

65 El Compuesto (I) o una sal del mismo puede ser cristalina. Una forma cristalina individual de los mismos y una

mezcla polimórfica de los mismos están ambas incluidas dentro del alcance del Compuesto (I) o una sal del mismo. Estos cristales se pueden producir mediante cristalización de acuerdo con un método de cristalización conocido *per se* en la técnica. El Compuesto (I) o una sal del mismo puede ser un solvato (por ejemplo, un hidrato) o un no solvato. Cualquiera de estas formas están incluidas dentro del alcance del Compuesto (I) o una sal del mismo. Los compuestos marcados con un isótopo (tales como  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{35}\text{S}$ , o  $^{125}\text{I}$ ) también están incluidos dentro del alcance del Compuesto (I) o una sal del mismo.

Un profármaco del Compuesto (I) o una sal del mismo se refiere a un compuesto que se puede convertir en el Compuesto (I) o una sal del mismo a través de a reacción con una enzima, ácido gástrico, o similar, en condiciones fisiológicas *in vivo*, es decir, un compuesto que se puede convertir en el Compuesto (I) o una sal del mismo por oxidación enzimática, reducción, hidrólisis, o similar; o un compuesto que se puede convertir en el Compuesto (I) o una sal del mismo con ácido gástrico o similar. Además, el profármaco del Compuesto (I) o una sal del mismo pueden ser compuestos que se puede convertir en el Compuesto (I) o una sal del mismo en condiciones fisiológicas, como los descritos en "*Iyakuhin no Kaihatsu* [Development of Pharmaceuticals]," Vol. 7, Molecular Design, publicado en 1990 por Hirokawa Shoten Co., pp. 163-198.

La sal del Compuesto (I) se refiere a una sal común utilizada en el campo de la química orgánica. Los ejemplos de dichas sales incluyen base sales de adición de base al carboxilo cuando el compuesto tiene carboxilo, y sales de adición de ácidos a un grupo heterocíclico básico o amino cuando el compuesto tiene un grupo heterocíclico básico o amino.

Los ejemplos de sales de adición de base incluyen sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio y sales de potasio; sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y sales de magnesio; sales de amonio; y sales de aminas orgánicas tales como sales de trimetilamina, sales de trietilamina, sales de dicitclohexilamina, sales de etanolamina, sales de dietanolamina, sales de trietanolamina, sales de procaína, y sales de *N,N'*-dibenciletilendiamina.

Los ejemplos de sales de adición de ácido incluyen sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidratos, sulfatos, nitratos, fosfatos, y percloratos; sales de ácidos orgánicos tales como acetatos, formiatos, maleatos, fumaratos, tartratos, citratos, ascorbato, y trifluoroacetatos; y sulfonatos tales como metanosulfonatos, isetionatos, bencenosulfonatos, y *p*-toluenosulfonatos.

El Compuesto (I) o una sal del mismo tiene una excelente actividad inhibidora de FGFR, y es útil como agente antitumoral. Además, el Compuesto (I) o una sal del mismo tiene una selectividad excelente frente a FGFR, t tiene ventajosamente menos efectos secundarios producidos sobre otras quinasas. Aunque el cáncer diana no está especialmente limitado, sus ejemplos incluyen cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de hígado, cáncer de vesícula biliar, colangiocarcinoma, cáncer de las vías biliares, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de cuello de útero, cáncer de endometrio, cáncer renal, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, tumor testicular, osteosarcoma, sarcoma de partes blandas, cáncer de sangre, mieloma múltiple, cáncer de piel, tumor cerebral, y mesotelioma. Preferentemente, el cáncer diana son los cánceres de la sangre tales como el linfoma de linfocitos B, leucemia linfocítica crónica, linfoma de linfocitos T periféricos, síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide aguda y leucemia linfocítica aguda.

Cuando el Compuesto (I) o una sal del mismo se usa como preparación farmacéutica, se puede añadir un transportador farmacéutico, si así se requiere, formando de esta manera una forma farmacéutica adecuada para los fines de prevención y tratamiento. Los ejemplos de forma farmacéutica incluyen preparaciones orales, inyecciones, supositorios, pomadas, parches, y similares. De estos, las preparaciones orales son preferibles. Dichas formas farmacéuticas se pueden conformar por métodos convencionalmente conocidos de las personas expertas en la materia.

Como transportador farmacéutico, varios materiales transportadores convencionales orgánicos o inorgánicos utilizados como materiales de preparación se pueden combinar como excipiente, aglutinante, disgregante, lubricante, o colorante en preparaciones sólidas; o como disolvente, agente solubilizante, agente de suspensión, agente isotónico, tampón, o agente suavizante en preparaciones líquidas. Además, también se pueden usar aditivos de preparación farmacéutica, tales como antisépticos, antioxidantes, colorantes, edulcorantes, y estabilizantes, si es necesario.

Las preparaciones orales sólidas se pueden producir de la siguiente forma. Un excipiente, opcionalmente junto con un aglutinante, disgregante, lubricante, colorante, agente enmascarante del sabor, o agente aromatizante, etc., se añade al Compuesto (I) o una sal del mismo para producir comprimidos, comprimidos recubiertos, gránulos, polvos, cápsulas, o similares, usando un método habitual.

Cuando se prepara un agente de inyección, un regulador del pH, tampón, estabilizante, agente isotónico, anestésico local, etc., se pueden añadir al Compuesto (I) o una sal del mismo; y la mezcla se puede procesar para obtener una inyección subcutánea, intramuscular, o intravenosa de acuerdo con un método habitual.

La cantidad del Compuesto (I) o una sal del mismo a incluir en dicha forma farmacéutica unitaria varía dependiendo de la dolencia del paciente, la forma farmacéutica, etc. La cantidad deseable en una forma farmacéutica unitaria es generalmente de 0,05 a 1,000 mg en el caso de una preparación oral, de 0,01 a 500 mg en el caso de una inyección, y de 1 a 1.000 mg en el caso de un supositorio.

5 Además, la dosis diaria de la medicina que tiene la dosificación anteriormente descrita puede variar dependiendo de la dolencia, peso corporal, edad y sexo del paciente, etc., y no se puede generalizar. Por ejemplo, la dosis diaria del Compuesto (I) o una sal del mismo es de 0,05 a 1000 mg, preferiblemente de 4 a 1000 mg, y más preferiblemente de 100 a 500 mg, por adulto (peso corporal: 50 kg) al día. Dicha dosis de la medicina se administra una vez al día.

10 Los ejemplos de mamíferos a los que se administra el Compuesto (I) o una sal del mismo incluyen seres humanos, monos, ratones, ratas, conejos, perros, gatos, vacas, caballos, cerdos, ovejas, y similares. El Compuesto (I) o una sal del mismo puede estar incluido en un kit que se usa de forma que el Compuesto (I) o una sal del mismo se administra con el calendario de administración anteriormente mencionado. El kit también puede incluir un instrumento (por ejemplo, una jeringa) para administrar el Compuesto (I) o una sal del mismo, un documento en el que el calendario de administración anterior está escrito, y similares.

### Ejemplos

20 La presente invención se explica más detalladamente a continuación con referencia a los Ejemplos y a los Ejemplos de ensayo; sin embargo, el alcance de la presente invención no está limitado a dichos Ejemplos.

En los ejemplos, se usan reactivos comercialmente disponibles, salvo que se especifique otra cosa. SI Purif-Pack (marca comercial registrada), producido por Moritex Corp.; columna de sílice preempaquetada KP-Sil (marca comercial registrada), producida por Biotage; o columna de sílice preempaquetada HP-Sil (marca comercial registrada), producida por Biotage se usó en la cromatografía en columna sobre gel de sílice. NH Purif-Pack (marca comercial registrada), producido por Moritex Corp; o columna preempaquetada KP-NH (marca comercial registrada), producida por Biotage se usó en la cromatografía en columna sobre gel de sílice básica. Kieselgel TM 60F 254, Art. 5744, producido por Merck, o gel de sílice NH<sub>2</sub> 60F254 Plate, producido por Wako, se usó en la cromatografía en capa fina preparativa. Los espectros de RMN se midieron en un espectrómetro AL400 (400 MHz; producido por JEOL), Mercury 400 (400 MHz; producido por Agilent Technologies, Inc.), o un espectrómetro modelo Inova 400 (400 MHz; producido por Agilent Technologies, Inc.) provisto de una sonda OMRMN (producida por Protasis). Cuando el disolvente deuterado contiene tetrametilsilano, el tetrametilsilano se usó como referencia interna; y cuando el tetrametilsilano no estaba incluido, el disolvente de la RMN se usó como referencia. Todos los valores delta se muestran en ppm. La reacción de microondas se realizó usando Discover S-class, producido por CEM Corporation.

El espectro CLEM se midió usando un Acquity SQD 25 (cuadripolo), producido por Waters Corporation, en las siguientes condiciones.

40 Columna: YMC-Triart C18, 2,0 x 50 mm, 1,9 µm (producida por YMC)  
 Detección de EM: ESI positiva  
 Detección UV: 254 y 210 nm  
 Caudal en la columna: 0,5 ml/min  
 Fase móvil: Agua/acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1 %)  
 45 Volumen de inyección: 1 µl  
 Gradiente (Tabla 1)

Tiempo (min)	Agua	Acetonitrilo
0	95	5
0,1	95	5
2,1	5	95
3,0	PARADA	

La purificación mediante HPLC preparativa en fase invertida se realizó usando un sistema de separación preparativo disponible de Waters Corporation, en las siguientes condiciones.

50 Columna: YMC-Actus Triart conectada C18, 20 x 50 mm, 5 µm (producida por YMC) e YMC-Actus Triart C18, 20 x 10 mm, 5 µm (producida por YMC).  
 Detección UV: 254 nm  
 Detección de EM: ESI positiva  
 Caudal en la columna: 25 ml/min  
 55 Fase móvil: Agua/acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1 %)  
 Volumen de inyección: de 0,1 a 0,5 ml

Cada símbolo representa lo siguiente.  
 s: singlete

- d: doblete  
 t: triplete  
 c: cuartete  
 dd: doble doblete  
 5 dt: doble triplete  
 td: triple doblete  
 tt: triple triplete  
 ddd: doble doblete doble  
 ddt: doble doblete triple  
 10 dtd: doble triplete doble  
 tdd: triple doblete doble  
 m: multiplete  
 a: ancho  
 sa: singlete ancho  
 15 DMSO-d<sub>6</sub>: dimetilsulfóxido deuterado  
 CDCl<sub>3</sub>: cloroformo deuterado  
 CD<sub>3</sub>OD: metanol deuterado  
 THF: tetrahidrofurano  
 DMF: N,N-dimetilformamida  
 20 NMP: 1-Metil-2-pirrolidinona  
 DMSO: Dimetilsulfóxido  
 TFA: Ácido trifluoroacético  
 SEMCl: cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo  
 PdCl<sub>2</sub> (dppf) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: dicloruro de 1,1'-bis (difenilfosfino) ferroceno-paladio (II) en complejo con diclorometano  
 25 WSC: clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida  
 HOBt: monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol  
 HATU: O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N, hexafluorofosfato de N,N',N'-tetrametiluronio  
 HBTU: hexafluorofosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametiluronio  
 DIAD: azodicarboxilato de diisopropilo  
 30 TBAF: fluoruro de tetrabutilamonio  
 DIPEA: diisopropiletilamina  
 Boc<sub>2</sub>O: dicarbonato de di-*terc*-butilo  
 DMAP: dimetilaminopiridina

### 35 Ejemplo 1

Síntesis de 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 1)

#### 40 (Etapa 1) Síntesis de 3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina

Se añadió PdCl<sub>2</sub> (dppf) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (163 mg) a una mezcla de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (520 mg) sintetizada por el método divulgado en el documento WO 2007/126841, 1-etnil-3,5-dimetoxibenceno (504 mg), yoduro de cobre (I) (57,3 mg), y trietilamina (0,56 ml) en DMF (10 ml). Después de la purga con nitrógeno, la mezcla  
 45 resultante se agitó a 90 °C durante 6 horas. Se añadieron cloroformo y agua a la mezcla de reacción para separar la capa orgánica. Después de lavar con una solución saturada de cloruro sódico, la capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró después por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básica (disolvente de revelado: cloroformo/metanol) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón oscuro (120 mg). Propiedades físicas: m/z [M+H]<sup>+</sup> 296,0

50

(Etapa 2) Síntesis de 3-(metilsulfonilo)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

N-Boc-3-pirrolidinol (1000 mg) se disolvió en cloroformo (20 ml). se añadieron trietilamina (1,15 ml) y cloruro de metanosulfonilo (498 µl) al anterior a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1,0 hora, se  
 55 añadieron acetato de etilo y agua al anterior para separar la capa orgánica. Después de lavarse con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua, la capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un compuesto oleoso incoloro (1,2 g). Propiedades físicas: m/z [M+H]<sup>+</sup> 266,1

60

(Etapa 3) Síntesis de 3-(4-amino-3-((3, 5-dimetoxifenil) etnil) -1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Una suspensión de 3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (62 mg) obtenida en la Etapa 1, 3-(metilsulfonilo)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (217 mg) obtenido en la Etapa 2, y carbonato potásico (221 mg) en DMF (2,0 ml) se agitó a 70 °C durante 1 hora. Se añadieron acetato de etilo y agua al anterior para  
 65 separar la capa orgánica. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice



básica (disolvente de revelado: hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título en forma de una sustancia amorfa de color amarillo claro (36,2 mg). Propiedades físicas: m/z [M+H]<sup>+</sup> 465,1 (Etapa 4) Síntesis del compuesto del Ejemplo 1

5 Ácido clorhídrico 4 N en 1,4-dioxano (4 ml) se añadió al 3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (32 mg) obtenido en la Etapa 3, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de eliminar por destilación el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida, se realizó a continuación una destilación azeotrópica con tolueno para obtener un producto en bruto de 3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (32 mg). Se añadieron  
10 cloroformo (2,0 ml) y trietilamina (20 µl) a una porción del producto en bruto resultante (12 mg). Después de enfriar a 0 °C, se añadió cloruro acrílico (2,3 µl) disuelto en cloroformo (100 µl) al anterior, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de detener la reacción usando una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, el producto resultante se extrajo con acetato de etilo. Después de secar el resultado con sulfato sódico anhidro, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida.

15 El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de revelado: acetato de etilo/metanol) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (6,5 mg). La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

## 20 Ejemplo 2

Síntesis de (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 2)

25 (Etapa 1) Síntesis de (R)-3-(metilsulfonilo) pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

(R) -N-Boc-3-pirrolidinol (935 mg) se disolvió en cloroformo (15 ml), y se añadieron trietilamina (1,04 ml) y cloruro de metanosulfonilo (467 µl) al anterior a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1,5 horas, se añadieron acetato de etilo y agua al anterior para separar la capa orgánica. Después de lavarse con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua, la capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un compuesto oleoso incoloro (1,1 g). Propiedades físicas: m/z [M+H]<sup>+</sup> 266,1 (Etapa 2) Síntesis de (S)-3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

35 Una suspensión de 3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (334 mg) obtenida en el Ejemplo 1 (Etapa 1), (R)-3-(metilsulfonilo)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (379 mg) obtenido en (Etapa 1) anterior, y carbonato potásico (391 mg) en DMF (4.0 ml) se agitó a 70 °C durante 3 horas. Se añadieron acetato de etilo y agua al anterior para separar la capa orgánica. La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró después por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básica (disolvente de revelado: hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título en forma de una sustancia amorfa de color amarillo claro (149 mg). Propiedades físicas: m/z [M+H]<sup>+</sup> 465,1 (Etapa 3) Síntesis del compuesto del Ejemplo 2

45 De acuerdo con el Ejemplo 1 (Etapa 4), salvo que el (S)-3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo obtenido en la (Etapa 2) anterior en lugar de 3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil) etnil) -1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, se obtuvo un producto en bruto de (S)-3-((3,5-dimetoxifenil) etnil)-1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-4-amina se obtuvo por eliminación de un grupo Boc en condiciones ácidas. Posteriormente, se realizó la amidación para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

50 Ejemplo 3  
Síntesis de 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)but-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 3)

55 De acuerdo con el Ejemplo 1 (Etapa 4), salvo que se usó cloruro de 2-butenol en lugar de cloruro acrílico, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

## Ejemplo 4

60 Síntesis de (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 4)

65 El producto en bruto (5,6 mg) of (S)-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina obtenido en el Ejemplo 2 como intermedio, clorhidrato del ácido 4-(dimetilamino)but-2-enoico (6,3 mg), y HATU (15 mg) se disolvieron en DMF (1.0 ml). Se añadió DIPEA (50 µl) al anterior, seguido de agitación durante la noche. Se añadieron cloroformo y agua a la mezcla de reacción para separar la capa orgánica. Después de lavar con una

solución saturada de cloruro sódico, la capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró después por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante purificación por HPLC preparativa en fase invertida (agua/acetronitrilo (ácido fórmico al 0,1 %) % ácido fórmico)) para obtener el compuesto del título en forma de una sustancia amorfa incolora (2,3 mg). La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

5

### Ejemplo 5

Síntesis de (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etil)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 5)

10

El producto en bruto (16 mg) of (S)-3-((3,5-dimetoxifenil)etil)etil-1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina obtenido en el Ejemplo 2 como intermedio, ácido 3-(trimetilsilil)propiónico (10 mg), HATU (28 mg) se disolvieron en DMF (0,5 ml). Se añadió DIPEA (31 µl) al anterior, seguido de agitación durante la noche. Se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción para separar la capa orgánica. Después de secar la capa orgánica con sulfato sódico anhidro, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de revelado: acetato de etilo/metanol) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,7 mg). La Tabla 2 muestra sus propiedades físicas.

15

20

### Ejemplo 6

Síntesis de (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etil)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)-2-fluoroprop-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 6)

25

De acuerdo con el Ejemplo 4, salvo que se usó ácido 2-fluoroacrílico en lugar de clorhidrato del ácido 4-(dimetilamino)but-2-enoico, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amorfa incolora. La Tabla 2 muestra sus propiedades físicas.

### Ejemplo 7

30

Síntesis de (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etil)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)prop-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 7)

35

De acuerdo con el Ejemplo 4, salvo que el ácido 2-(pirrolidin-1-ilmetil)acético (Synth. Commun. 1995, 641) se usó en lugar del clorhidrato del ácido 4-(dimetilamino)but-2-enoico, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amorfa incolora. La Tabla 2 muestra sus propiedades físicas.

### Ejemplo 8

40

Síntesis de (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dietoxifenil)etil)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 8)

(Etapa 1) Síntesis de 1,3-dietoxi-5-etinilbenceno

45

Tetrabromuro de carbono (4,78 g) se disolvió en dicloroetano (14 ml), y se añadió trifenilfosfina (7,56 g) al anterior a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 5 minutos, se añadió una solución de 3,5-dietoxibenzaldehído (1,40 g) en diclorometano (7 ml) al anterior, seguido de agitación durante 20 minutos. Sin realizar tratamiento adicional, La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (disolvente de revelado: hexano/acetato de etilo) para obtener 1-(2,2-dibromovinil)-3,5-dietoxibenceno. El compuesto obtenido se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. El compuesto obtenido anteriormente se disolvió en THF (30 ml). Una solución de n-butil-litio 1,63 M en hexano (10,5 ml) se añadió al anterior a -78 °C. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Después de añadir una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, la mezcla de reacción se sometió a extracción usando acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y a continuación la capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de revelado: hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título como una sustancia oleosa incolora (1,31 g). Propiedades físicas: m/z [M+H]<sup>+</sup> 191,0

55

60

(Etapa 2) De acuerdo con el Ejemplo 1, salvo que el 1,3-dietoxi-5-etinilbenceno obtenido en la Etapa 1 se usó en lugar de 1-etinil-3,5-dietoxibenceno, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amorfa incolora. La Tabla 2 muestra sus propiedades físicas.

### Ejemplo 9

65

Síntesis de 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etil)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 9)

(Etapa 1) Síntesis de 3-(metilsulfonilo)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

N-Boc-3-hidroxi-azetidina (1,73 g) se disolvió en cloroformo (20 ml). Se añadieron trietilamina (2,09 ml) y cloruro de metanosulfonilo (856  $\mu$ l) al anterior a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 0,5 horas, se añadieron acetato de etilo y agua al anterior para separar la capa orgánica. Después de lavarse con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y agua, la capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro. A continuación, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un compuesto oleoso incoloro (2,32 g). Propiedades físicas: m/z [M+H]<sup>+</sup> 252,0

(Etapa 2) Síntesis de 3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Una suspensión de 3-(metilsulfonilo)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,32 g) obtenida en la Etapa 1 anterior, 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (1,37 g), y carbonato de cesio (3,47 g) en DMF (10 ml) se agitó a 90 °C durante 10 horas. Se añadieron acetato de etilo y agua al anterior para separar la capa orgánica. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básica (disolvente de revelado: hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título en forma de una sustancia amorfa de color amarillo claro (482 mg). Propiedades físicas: m/z [M+H]<sup>+</sup> 417,0

(Etapa 3) Síntesis de 3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

PdCl<sub>2</sub> (dppf) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (39 mg) se añadió a una mezcla de 3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg) obtenido en la Etapa 2 anterior, 1-etnil-3,5-dimetoxibenceno (117 mg), yoduro de cobre (I) (14 mg), y trietilamina (0,5 ml) en THF (5 ml). Después de la purga con nitrógeno, la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 1,5 horas. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción para separar la capa orgánica. Después de lavar con una solución saturada de cloruro sódico, la capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básica (disolvente de revelado: hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título como una sustancia amorfa incolora (185 mg). Propiedades físicas: m/z [M+H]<sup>+</sup> 451,1

(Etapa 4) Síntesis del compuesto del Ejemplo 9

De acuerdo con el Ejemplo 1 (Etapa 4), salvo que el 3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo obtenido en la Etapa 3 anterior se usó en lugar del 3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, se obtuvo un producto en bruto de 1-(azetidín-3-yl)-3-((3,5-dimetoxifenil) etnil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-4-amina se obtuvo por eliminación de un grupo Boc en condiciones ácidas. Posteriormente, se realizó la amidación para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. La Tabla 2 muestra sus propiedades físicas.

#### Ejemplo 10

Síntesis de 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil) -1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidín-1-il)-4-hidroxibut-2-in-1-ona (compuesto del Ejemplo 10)

Un producto bruto (6,0 mg) de 1-(azetidín-3-il)-3-((3,5-dimetoxifenil) etnil) -1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-4-amina obtenida en el Ejemplo 9 como intermedio, ácido 4-hidroxibut-2-inoico (3,7 mg), y HATU (11 mg) se disolvieron en DMF (1,0 ml). Se añadió DIPEA (30  $\mu$ l) al anterior, seguido de agitación durante la noche.

Se añadieron cloroformo y agua a la mezcla de reacción para separar la capa orgánica. Después de lavar con una solución saturada de cloruro sódico, la capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante purificación por HPLC preparativa en fase invertida (agua/acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1 %) % ácido fórmico)) para obtener el compuesto del título en forma de una sustancia amorfa incolora (1,4 mg). La Tabla 3 muestra sus propiedades físicas.

#### Ejemplo 11

Síntesis de 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidín-1-il)-4-hidroxi-4-metilpent-2-in-1-ona (compuesto del Ejemplo 11)

De acuerdo con el Ejemplo 10, salvo que se usó el ácido 4-hidroxi-4-metilpent-2-inoico usó en lugar del ácido 4-hidroxibut-2-inoico, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amorfa incolora. La Tabla 3 muestra sus propiedades físicas.

**Ejemplo 12**

Síntesis de 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etil)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidín-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 12)

5 De acuerdo con el Ejemplo 10, salvo que se usó el clorhidrato del ácido 4-(dimetilamino)but-2-enoico en lugar del ácido 4-hidroxibut-2-inoico, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amorfa incolora. La Tabla 3 muestra sus propiedades físicas.

**Ejemplo 13**

Síntesis de 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etil)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidín-1-il)-4-(ciclopropilamino)but-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 13)

15 (Etapa 1) Síntesis de cloruro de 4-bromobut-2-enoilo

Cloruro de tionilo (3.0 ml) se añadió a ácido 4-bromocrotónico (329 mg), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y a continuación se realizó una destilación azeotrópica con tolueno para obtener el compuesto del título como un producto en bruto (394 mg).

20 (Etapa 2) Síntesis de 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etil)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidín-1-il)-4-bromobut-2-en-1-ona

25 Un producto en bruto (140 mg) de 1-(azetidín-3-il)-3-((3,5-dimetoxifenil)etil)etil)-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-4-amina obtenida en el Ejemplo 9 como intermedio se suspendió en THF (4.5 ml), Se añadió DIPEA (178 µl) al anterior, y la mezcla se enfrió a 0 °C. Una solución de cloruro de 4-bromobut-2-enoilo (66 mg) obtenido en la Etapa 1 anterior en THF (0,5 ml) se añadió a la mezcla gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después de detener la reacción usando una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, el producto resultante se extrajo con acetato de etilo. Después de secar el resultado con sulfato sódico anhidro, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un producto en bruto (160 mg). Propiedades físicas: m/z [M+H]<sup>+</sup> 497,0, 499,0

(Etapa 3) Síntesis del compuesto del Ejemplo 13

35 El producto en bruto (12 mg) de 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etil)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidín-1-il)-4-bromobut-2-en-1-ona obtenida en la Etapa 2 anterior se disolvió en DMF (0,5 ml). Se añadieron ciclopropilamina (5 µl) y DIPEA (10 µl) a lo anterior, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de concentrar a presión reducida, el residuo resultante se purificó mediante purificación por HPLC preparativa en fase invertida (agua/acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1 %) % ácido fórmico)) para obtener el compuesto del título en forma de una sustancia amorfa incolora (3,4 mg). La Tabla 3 muestra sus propiedades físicas.

**Ejemplo 14**

45 Síntesis de 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etil)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidín-1-il)-4-(isopropilamino)but-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 14)

De acuerdo con el Ejemplo 13 (Etapa 3), salvo que se usó isopropilamina en lugar de ciclopropilamina, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amorfa incolora. La Tabla 4 muestra sus propiedades físicas.

**Ejemplo 15**

Síntesis de 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etil)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidín-1-il)-4-(etil (metil amino)but-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 15)

55 De acuerdo con el Ejemplo 13 (Etapa 3), salvo que se usó etilamina en lugar de ciclopropilamina, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amorfa incolora. La Tabla 4 muestra sus propiedades físicas.

**Ejemplo 16**

60 Síntesis de 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etil)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidín-1-il)-4-(ciclobutilamino)but-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 16)

De acuerdo con el Ejemplo 13 (Etapa 3), salvo que se usó ciclobutilamina en lugar de ciclopropilamina, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amorfa incolora. La Tabla 4 muestra sus propiedades físicas.

65

**Ejemplo 17**

Síntesis de 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidín-1-il)-4-(dietilamino)but-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 17)

5 De acuerdo con el Ejemplo 13 (Etapa 3), salvo que se usó dietilamina en lugar de ciclopropilamina, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amorfa incolora. La Tabla 5 muestra sus propiedades físicas.

**Ejemplo 18**

10 Síntesis de 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidín-1-il)-4-(*tert*-butilamino)but-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 18)

15 De acuerdo con el Ejemplo 13 (Etapa 3), salvo que se usó *tert*-butilamina en lugar de ciclopropilamina, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amorfa incolora. La Tabla 5 muestra sus propiedades físicas.

**Ejemplo 19**

20 Síntesis de 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidín-1-il)-4-(isopropil (metil) amino)but-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 19)

De acuerdo con el Ejemplo 13 (Etapa 3), salvo que se usó isopropilmetilamina en lugar de ciclopropilamina, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amorfa incolora. La Tabla 5 muestra sus propiedades físicas.

**Ejemplo 20**

Síntesis de 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidín-1-il)-4-(piperidín-1-il)but-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 20)

30 De acuerdo con el Ejemplo 13 (Etapa 3), salvo que se usó piperidina en lugar de ciclopropilamina, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amorfa incolora. La Tabla 5 muestra sus propiedades físicas.

**Ejemplo 21**

35 Síntesis de 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidín-1-il)-4-morfolinobut-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 21)

De acuerdo con el Ejemplo 13 (Etapa 3), salvo que se usó morfolina en lugar de ciclopropilamina, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amorfa incolora. La Tabla 6 muestra sus propiedades físicas.

40

**Ejemplo 22**

Síntesis de (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidín-1-il)-4-(3-fluoropirrolidín-1-il)but-2-en-1-ona

45 De acuerdo con el Ejemplo 13 (Etapa 3), salvo que se usó (S)-3-fluoropirrolidina en lugar de ciclopropilamina, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amorfa incolora. La Tabla 6 muestra sus propiedades físicas.

**Ejemplo 23**

50 Síntesis de (R)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidín-1-il)-4-(3-fluoropirrolidín-1-il)but-2-en-1-ona

55 De acuerdo con el Ejemplo 13 (Etapa 3), salvo que se usó (R)-3-fluoropirrolidina en lugar de ciclopropilamina, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amorfa incolora. La Tabla 6 muestra sus propiedades físicas.

**Ejemplo 24**

60 Síntesis de 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dietoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 24)

De acuerdo con el Ejemplo 9, salvo que se usó 1,3-dietoxi-5-etnilbenceno en lugar de 1-etnil-3,5-dimetoxibenceno, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amorfa incolora. La Tabla 7 muestra sus propiedades físicas.

65

**Ejemplo 25**

Síntesis de 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dietoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidín-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 25)

De acuerdo con el Ejemplo 12, salvo que se usó 1,3-dietoxi-5-etinilbenceno en lugar de 1-etinil-3,5-dimetoxibenceno, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amorfa incolora. La Tabla 7 muestra sus propiedades físicas.

**Ejemplo 26**

Síntesis de 1-(3-((4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidín-1-il) prop-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 26)

(Etapa 1) Síntesis de 3-((4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

DIAD (197 µl) se añadió a una suspensión de 3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-4-amina (148 mg) obtenida en el Ejemplo 1 (Etapa 1), N-Boc-3-hidroxi metilpirrolidina (154 mg), trifenilfosfina soportada sobre polímero (hasta 3,0 mmol/g, 334 mg) en THF (5.0 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. El material insoluble se eliminó por filtración, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básica (disolvente de revelado: hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título como una sustancia amorfa incolora (94,5 mg). Propiedades físicas: m/z [M+H]<sup>+</sup> 479,1

(Etapa 2) Síntesis del compuesto del Ejemplo 26

De acuerdo con el Ejemplo 1 (Etapa 4), salvo que se usó 3-((4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo obtenido en la Etapa 1 anterior en lugar de 3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. La Tabla 7 muestra sus propiedades físicas.

**Ejemplo 27**

Síntesis de (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidín-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 27)

De acuerdo con el Ejemplo 26, salvo que se usó (R)-1-Boc-3-hidroxipiperidina en lugar de N-Boc-3-hidroxi metilpirrolidina, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. La Tabla 7 muestra sus propiedades físicas.

**Ejemplo 28**

Síntesis de 1-((2S,4S)-4-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2-(hidroximetil)pirrolidín-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 28)

(Etapa 1) Síntesis de (2S,4R)-2-((*tert*-butildifenilsililoxi) metil)-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

1-N-Boc-(2S, 4R)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-pirrolidina (500 mg) se disolvió en DMF (4.0 ml), y se añadió imidazol (164 mg) a la solución. Después de enfriar a 0 °C, se añadió *tert*-butilclorodifenilsilano (616 µl) a la mezcla, y se agitó durante 1 hora. Se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción para separar la capa orgánica. Después de lavar con una solución saturada de cloruro sódico, la capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de revelado: hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título como una sustancia oleosa incolora (655 mg). Propiedades físicas: m/z [M+H]<sup>+</sup> 456,2

(Etapa 2) Síntesis de (2S, 4S)-2-((*tert*-butildifenilsililoxi) metil)-4-(metilsulfoniloxi)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

(2S,4R)-2-((*tert*-butildifenilsililoxi)metil)-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (300 mg) obtenido en la Etapa 1 anterior se disolvió en cloroformo (3.0 ml). Se añadieron trietilamina (137 µl) y cloruro de metanosulfonilo (56 µl) a la solución a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2,0 horas, se añadieron cloroformo y agua al anterior para separar la capa orgánica. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un compuesto oleoso incoloro (389 mg). Propiedades físicas: m/z [M+H]<sup>+</sup> 534,1

(Etapa 3) Síntesis de (2S,4S)-4-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2-((*tert*-butildifenilsililoxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

5 (2S,4S)-2-((*tert*-butildifenilsililoxi)metil)-4-(metilsulfoniloxi)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (389 mg) obtenido en la Etapa 2 anterior, 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (188 mg), y carbonato potásico (363 mg) se suspendieron en DMF (4.0 ml), seguido de agitación durante una noche a 80 °C. Se añadieron acetato de etilo y agua al anterior para separar la capa orgánica. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básica (disolvente de revelado: hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título como una sustancia oleosa incolora (191 mg). Propiedades físicas: m/z [M+H]<sup>+</sup> 699,1

15 (Etapa 4) Síntesis de (2S,4S)-4-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)-2-((*tert*-butildifenilsililoxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo PdCl<sub>2</sub> (dppf) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (13 mg) se añadió a una mezcla de  
 20 (2S,4S)-4-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2-((*tert*-butildifenilsililoxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (113 mg) obtenido en la Etapa 3 anterior, 1-etnil-3,5-dimetoxibenceno (52 mg), yoduro de cobre (I) (6 mg), y trietilamina (0,4 ml) en THF (4 ml). Después de la purga con nitrógeno, la mezcla se agitó a 85 °C durante 3 horas. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción para separar la capa orgánica. Después de lavar con una solución saturada de cloruro sódico, la capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básica (disolvente de revelado: hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título como una sustancia amorfa incolora (100 mg). Propiedades físicas: m/z [M+H]<sup>+</sup> 733,3

25 (Etapa 5) Síntesis de (2S,4S)-4-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

30 (2S, 4S)-4-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2-((*tert*-butildifenilsililoxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (25 mg) obtenido en la Etapa 4 anterior se disolvió en THF (1,0 ml). Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio soportado sobre gel de sílice (hasta 1,5 mmol/g, 34 mg) al anterior, seguido de agitación durante la noche. Se añadió más cantidad de fluoruro de tetrabutilamonio soportado sobre gel de sílice (hasta 1,5 mmol/g, 30 mg), y la mezcla se agitó adicionalmente durante 2 días. Después de eliminar el reactivo por filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básica (disolvente de revelado: hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título como una sustancia amorfa incolora (62 mg). Propiedades físicas: m/z [M+H]<sup>+</sup> 495,1

(Etapa 6) Síntesis del compuesto del Ejemplo 28

40 De acuerdo con el Ejemplo 1 (Etapa 4), salvo que se usó 4-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato obtenido en la Etapa 5 anterior en lugar de 3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil) etnil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. La Tabla 8 muestra sus propiedades físicas.

#### Ejemplo 29

45 Síntesis de 1-(3-((4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il) metil)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 29)

50 De acuerdo con el Ejemplo 26, salvo que se usó 1-Boc-3-hidroximetilazetidina en lugar de N-Boc-3-hidroximetilpirrolidina, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amorfa de color amarillo claro. La Tabla 8 muestra sus propiedades físicas.

#### Ejemplo 30

55 Síntesis de N-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclobutil)acrilamida (compuesto del Ejemplo 30)

60 De acuerdo con el Ejemplo 1, salvo que se usó 3-hidroxiciclobutilcarbamato de *tert*-butilo en lugar de N-Boc-3-hidroxipirrolidina, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amorfa de color amarillo claro. La Tabla 8 muestra sus propiedades físicas.

#### Ejemplo 31

65 Síntesis de 1-(4-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 31)

De acuerdo con el Ejemplo 1, salvo que se usó 4-bromopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 3-(metilsulfonilo)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. La Tabla 8 muestra sus propiedades físicas.

### 5 Ejemplo 32

Síntesis de 1-((2S, 4S)-4-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil) -1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il) -2-etinilpirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 32)

10 (Etapa 1) Síntesis de (2S,4S)-4-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2-etinilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

3-((3,5-Dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (14 mg) obtenida en el Ejemplo 1 (Etapa 1), (2S,4R)-2-etinil-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (15 mg) sintetizado de acuerdo con el método divulgado en el documento W02005/007083, y trifetilfosfina (23 mg) se suspendieron en THF (1,0 ml). Se añadió DIAD (18 µl) a la suspensión, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y se disolvió en una solución de DMSO. La solución resultante se purificó mediante purificación por HPLC preparativa en fase invertida (agua/acetronitrilo (ácido fórmico al 0,1 %) % ácido fórmico)) para obtener el compuesto del título en forma de una sustancia amorfa incolora (5,0 mg). Propiedades físicas: m/z [M+H]<sup>+</sup> 489,2

20 (Etapa 2) Síntesis del compuesto del Ejemplo 32

De acuerdo con el Ejemplo 1 (Etapa 4), salvo que se usó (2S,4S)-4-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2-etinilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo obtenido en la Etapa 1 anterior en lugar de *terc*-butilo 3-(4-amino-3-((3, 5-dimetoxifenil)etnil) -1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. La Tabla 9 muestra sus propiedades físicas.

### 30 Ejemplo 33

Síntesis de 1-(4-((4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 33)

35 De acuerdo con el Ejemplo 26, salvo que se usó 1-Boc-4-hidroximetilpiperidina en lugar de N-Boc-3-hidroximetilpirrolidina, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amorfa de color amarillo claro. La Tabla 9 muestra sus propiedades físicas.

### Ejemplo 34

40 Síntesis de N-(3-((4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)fenil)acrilamida (compuesto del Ejemplo 34)

45 De acuerdo con el Ejemplo 26, salvo que se usó (3-aminofenil)metanol en lugar de N-Boc-3-hidroximetilpirrolidina, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amorfa incolora. La Tabla 9 muestra sus propiedades físicas.

### Ejemplo 35

50 Síntesis de 1-(3-((4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)azetidín-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 35)

55 De acuerdo con el Ejemplo 4, salvo que se usó 1-(azetidín-3-ilmetil)-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (es decir, el intermedio obtenido en el Ejemplo 29) en lugar de (S)-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amorfa de color amarillo claro. La Tabla 9 muestra sus propiedades físicas.

### Ejemplo 36

60 Síntesis de 1-(4-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 36)

65 De acuerdo con el Ejemplo 4, salvo que se usó 3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (es decir, el intermedio obtenido en el Ejemplo 31) en lugar de (S)-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amorfa de color amarillo claro. La Tabla 9 muestra sus propiedades físicas.



**Ejemplo 37**

Síntesis de 1-(4-((4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)piperidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 37)

De acuerdo con el Ejemplo 4, salvo que se usó 3-((3,5-dimetoxifenil) etnil)-1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (es decir, el intermedio obtenido en el Ejemplo 33) en lugar de (S)-3-((3,5-dimetoxifenil) etnil)-1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amorfa de color amarillo claro. La Tabla 10 muestra sus propiedades físicas.

**Ejemplo 38**

Síntesis de (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 38)

(Etapa 1) Síntesis de (S)-3-(4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se añadió DIAD (1,41 ml) a una solución de 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1,00 g), (R)-N-Boc-3-pirrolidinol (1,01 g), y trifenilfosfina (1,88 g) en tetrahidrofurano (40 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y se lavó con acetato de etilo para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,04 g). Propiedades físicas: m/z [M+H]<sup>+</sup> 448,9

(Etapa 2) Síntesis de (S)-3-(4-amino-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se añadieron tetrahidrofurano (2,5 ml) y una solución acuosa de amoniaco al 28 % (2,5 ml) a (S)-3-(4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (400 mg) obtenido en la Etapa 1 anterior. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 1,5 horas usando un reactor de microondas. Se añadieron cloroformo y agua al anterior para separar la capa orgánica. La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un compuesto sólido de color blanco (382 mg). Propiedades físicas: m/z [M+H]<sup>+</sup> 430,3

(Etapa 3) Síntesis de (S)-3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se añadió PdCl<sub>2</sub> (dppf)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (122 mg) a una mezcla de (S)-3-(4-amino-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (660 mg) obtenido en la Etapa 2 anterior, 1-etnil-3,5-dimetoxibenceno (374 mg), yoduro de cobre (I) (44 mg), y trietilamina (2,0 ml) en THF (15 ml). Después de la purga con nitrógeno, la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 3,5 horas. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción para separar la capa orgánica. Después de lavar con una solución saturada de cloruro sódico, la capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básica (disolvente de revelado: hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título como una sustancia amorfa incolora (714 mg). Propiedades físicas: m/z [M+H]<sup>+</sup> 464,1

(Etapa 4) Síntesis del compuesto del Ejemplo 38

Ácido clorhídrico 4 N en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió al (S)-3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (30 mg) obtenido en la Etapa 3 anterior, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de eliminar por destilación el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida, se realizó a continuación una destilación azeotrópica con tolueno para obtener un producto en bruto de (S)-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7-(pirrolidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (30 mg). Una porción del producto en bruto resultante (10 mg), clorhidrato del ácido 4-(dimetilamino)but-2-enoico (5,9 mg), y HATU (14 mg) se disolvieron en DMF (1,0 ml). Se añadió DIPEA (50 µl) al anterior y se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadieron cloroformo y agua a la mezcla de reacción para separar la capa orgánica. Después de lavar con una solución saturada de cloruro sódico, la capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante purificación por HPLC preparativa en fase invertida (agua/acetronitrilo (ácido fórmico al 0,1 %)) % ácido fórmico) para obtener el compuesto del título en forma de una sustancia amorfa incolora (3,9 mg). La Tabla 10 muestra sus propiedades físicas.

**Ejemplo 39**

Síntesis de (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 39)

De acuerdo con el Ejemplo 1 (Etapa 4), salvo que se usó (S)-3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo obtenido en el Ejemplo 38 (Etapa 3) en lugar de 3-(4-amino-3-

((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, se obtuvo un producto en bruto de (S)-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7-(pirrolidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina por eliminación de un grupo Boc en condiciones ácidas. Posteriormente, se realizó la amidación para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. La Tabla 10 muestra sus propiedades físicas.

5

**Ejemplo 40**

Síntesis de (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1-il)-4-(pirrolidin-1-il)but-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 40)

10

(Etapa 1) Síntesis del clorhidrato del ácido 4-(pirrolidin-1-il)but-2-enoico

4-Bromocrotonato de metilo (1,79 g) se disolvió en tetrahidrofurano (40 ml), se añadió pirrolidina (1,67 ml) al anterior a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron dietil éter y agua a la mezcla de reacción para separar la capa orgánica. Después de lavar con una solución saturada de cloruro sódico, la capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico 3 N (40 ml) al producto resultante, y la mezcla se calentó a reflujo a 100 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y después el residuo resultante se lavó con un disolvente mixto de isopropanol y acetato de etilo para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (939 mg). Propiedades físicas: m/z [M+H]<sup>+</sup> 156,0

15

20

(Etapa 2) Síntesis del compuesto del Ejemplo 40

De acuerdo con el Ejemplo 4 (Etapa 1), salvo que se usaron (S)-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7-(pirrolidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (el intermedio obtenido en el Ejemplo 38 (Etapa 4)) y clorhidrato del ácido 4-(pirrolidin-1-il)but-2-enoico obtenido en la Etapa 1 anterior, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amorfa incolora. La Tabla 10 muestra sus propiedades físicas.

25

**Ejemplo 41**

30

Síntesis de (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)but-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 41)

(Etapa 1) Síntesis de (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil) etnil)-7H-pirrolo[2,3 d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)-4-bromobut-2-en-1-ona

35

El producto en bruto (100 mg) de (S)-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7-(pirrolidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (es decir, el intermedio obtenido en el Ejemplo 38 (Etapa 4)) se suspendió en cloroformo (3,0 ml). Se añadió DIPEA (117 µl) a la suspensión, y la mezcla se enfrió a 0 °C. Una solución de cloruro de 4-bromobut-2-enoilo (46 mg) obtenido en el Ejemplo 16 (Etapa 1) en cloroformo (0,3 ml) se añadió al anterior gota a gota, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después de detener la reacción usando una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, el producto resultante se extrajo con acetato de etilo. la capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un producto en bruto (140 mg). Propiedades físicas: m/z [M+H]<sup>+</sup> 509,9, 511,9

40

45

(Etapa 2) Síntesis del compuesto del Ejemplo 41

El producto en bruto (12 mg) de (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1-il)-4-bromobut-2-en-1-ona obtenida en la Etapa 1 anterior se disolvió en DMF (0,5 ml). N-metilpiperazina (4 mg) y DIPEA (10 µl) se añadieron al anterior, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. Después de concentrar a presión reducida, el residuo resultante se purificó mediante purificación por HPLC preparativa en fase invertida (agua/acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1 %) % ácido fórmico)) para obtener el compuesto del título en forma de una sustancia amorfa incolora (3,0 mg). La Tabla 11 muestra sus propiedades físicas.

50

55

**Ejemplo 42**

Síntesis de (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1-il)-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)but-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 42)

De acuerdo con el Ejemplo 41 (Etapa 2), salvo que se usó 4-hidroxipiperidina en lugar de N-metilpiperazina, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amorfa incolora. La Tabla 11 muestra sus propiedades físicas.

60

**Ejemplo 43**

Síntesis de (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1-il)-4-(4-fluoropiperidin-1-il)but-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 43)

65

De acuerdo con el Ejemplo 41 (Etapa 2), salvo que se usó 4-fluoropiperidina en lugar de N-metilpiperazina, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amorfa incolora. La Tabla 11 muestra sus propiedades físicas.

#### Ejemplo 44

5 Síntesis de (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1-il)-4-(3, 3-difluoropirrolidin-1-il)but-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 44)

10 De acuerdo con el Ejemplo 41 (Etapa 2), salvo que se usó 3.3-difluoropirrolidina en lugar de N-metilpiperazina, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amorfa incolora. La Tabla 12 muestra sus propiedades físicas.

#### Ejemplo 45

15 Síntesis de (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1-il)-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)but-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 45)

De acuerdo con el Ejemplo 41 (Etapa 2), salvo que se usó 4.4-difluoropiperidina en lugar de N-metilpiperazina, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amorfa incolora. La Tabla 12 muestra sus propiedades físicas.

#### Ejemplo 46

20 Síntesis de (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1-il)but-2-in-1-ona (compuesto del Ejemplo 46)

25 De acuerdo con el Ejemplo 4 (Etapa 1), salvo que se usaron (S)-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7-(pirrolidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (es decir, el intermedio obtenido en el Ejemplo 38 (Etapa 4)) y ácido 2-butinoico, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amorfa incolora. La Tabla 12 muestra sus propiedades físicas.

#### Ejemplo 47

30 Síntesis de (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1-il)-4-hidroxi-4-metilpent-2-in-1-ona (compuesto del Ejemplo 47)

35 De acuerdo con el Ejemplo 4 (Etapa 1), salvo que se usaron (S)-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7-(pirrolidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (es decir, el intermedio obtenido en el Ejemplo 38 (Etapa 4)) y ácido 4-hidroxi-4-metilpent-2-inoico, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amorfa incolora. La Tabla 12 muestra sus propiedades físicas.

#### Ejemplo 48

40 Síntesis de 1-((S)-3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1-il)-4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)but-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 48)

45 De acuerdo con el Ejemplo 41 (Etapa 2), salvo que se usó (R)-3-fluoropirrolidina en lugar de N-metilpiperazina, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amorfa incolora. La Tabla 13 muestra sus propiedades físicas.

#### Ejemplo 49

50 Síntesis de 1-((S)-3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1-il)-4-((S) -3-fluoropirrolidin-1-il)but-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 49)

De acuerdo con el Ejemplo 41 (Etapa 2), salvo que se usó (S)-3-fluoropirrolidina en lugar de N-metilpiperazina, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amorfa incolora. La Tabla 13 muestra sus propiedades físicas.

#### Ejemplo 50

55 Síntesis de (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1-il)-4-(piperidin-1-il)but-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 50)

60 De acuerdo con el Ejemplo 41 (Etapa 2), salvo que se usó piperidina en lugar de N-metilpiperazina, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amorfa incolora. La Tabla 13 muestra sus propiedades físicas.

#### Ejemplo 51

65 Síntesis de 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 51)

(Etapa 1) Síntesis de 3-(4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

5 Se añadió DIAD (1,41 ml) a una solución de 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1,00 g), N-Boc-3-hidroxi-azetidina (930 mg), y trifetilfosfina (1,85 g) en tetrahidrofurano (40 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Después de concentrar, la mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,07 g). Propiedades físicas: m/z [M+H]<sup>+</sup> 435,0

(Etapa 2) Síntesis de 3-(4-amino-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

10 Se añadieron tetrahidrofurano (2,5 ml) y una solución acuosa de amoniaco al 28 % (2,5 ml) al 3-(4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (350 mg) obtenido en la Etapa 1 anterior. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 1,5 horas usando un reactor de microondas. Se añadieron cloroformo y agua al anterior para separar la capa orgánica. La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco  
15 (340 mg). Propiedades físicas: m/z [M+H]<sup>+</sup> 416,0

(Etapa 3) Síntesis de 3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

20 Se añadió PdCl<sub>2</sub> (dppf) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (122 mg) a una mezcla de 3-(4-amino-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (639 mg) obtenido en la Etapa 2 anterior, 1-etnil-3,5-dimetoxibenceno (374 mg), yoduro de cobre (I) (44 mg), y trietilamina (2,0 ml) en THF (15 ml). Después de la purga con nitrógeno, la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 3,5 horas. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción para separar la capa orgánica. Después de lavar con una solución saturada de cloruro sódico, la capa orgánica se secó con sulfato  
25 de sodio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básica (disolvente de revelado: hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título como una sustancia amorfa incolora (704 mg). Propiedades físicas: m/z [M+H]<sup>+</sup> 450,1

(Etapa 4) Síntesis del compuesto del Ejemplo 51

30 De acuerdo con el Ejemplo 1 (Etapa 4), salvo que se usó 3-(4-amino-5-((3, 5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo obtenido en la Etapa 3 en lugar de 3-(4-amino-3-((3, 5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, un producto en bruto de 7-(azetidín-3-y)-5-((3,5-)dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina por eliminación de un grupo Boc en  
35 condiciones ácidas. Posteriormente, se realizó la amidación para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. La Tabla 13 muestra sus propiedades físicas.

### Ejemplo 52

40 Síntesis de 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidín-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona (Compuesto de ejemplo 52)

45 De acuerdo con el Ejemplo 4 (Etapa 1), salvo que se usó el 3-(4-amino-5-((3, 5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo obtenido en el Ejemplo 51 (Etapa 3) en lugar del 3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amorfa incolora. La Tabla 14 muestra sus propiedades físicas.

### Ejemplo 53

50 Síntesis de 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidín-1-il)-4-(pirrolidin-1-il)but-2-en-1-ona (Compuesto de ejemplo 53)

55 De acuerdo con el Ejemplo 4 (Etapa 1), la 7-(azetidín-3-il)-5-((3,5-)dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina obtenida en el Ejemplo 51 (Etapa 4) como intermedio, y el clorhidrato del ácido 4-(pirrolidin-1-il)but-2-enoico obtenido en el Ejemplo 40 (Etapa 1) se usaron para obtener el compuesto del título en forma de una sustancia amorfa incolora. La Tabla 14 muestra sus propiedades físicas.

### Ejemplo 54

60 Síntesis de 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidín-1-il)but-2-in-1-ona (Compuesto de ejemplo 54)

65 De acuerdo con el Ejemplo 4 (Etapa 1), la 7-(azetidín-3-il)-5-((3,5-)dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina obtenida como intermedio en el Ejemplo 51 (Etapa 4) y ácido 2-butinoico se usaron para obtener el compuesto del título en forma de una sustancia amorfa incolora. La Tabla 14 muestra sus propiedades físicas.

**Ejemplo 55**

Síntesis de 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etil)etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidina-1-il)-4-(azetidina-1-il)but-2-en-1-ona (Compuesto de ejemplo 55)

5 (Etapa 1) Síntesis de 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etil)etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidina-1-il)-4-bromobut-2-en-1-ona

10 Un producto en bruto de 7-(azetidina-3-il)-5-((3,5-dimetoxifenil)etil)etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (160 mg) obtenida en el Ejemplo 52 (Etapa 4) como intermedio se suspendió en THF (3,0 ml). Se añadió DIPEA (202 µl) al anterior, y la mezcla se enfrió a 0 °C. Una solución de cloruro de 4-bromobut-2-en-1-ona (75 mg) obtenido en el Ejemplo 16 (Etapa 1) en THF (0,5 ml) se añadió a la mezcla gota a gota, y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después de detener la reacción usando una solución saturada de bicarbonato sódico, el producto resultante se extrajo con acetato de etilo. Después de secar el resultado con sulfato sódico anhidro, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un producto en bruto (204 mg). Propiedades físicas: m/z [M+H]<sup>+</sup> 496,0, 498,0

(Etapa 2) Síntesis del Compuesto de Ejemplo 55

20 El producto en bruto de 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etil)etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidina-1-il)-4-bromobut-2-en-1-ona (10 mg) obtenida en la Etapa 1 anterior se suspendió en THF (0,5 ml). Se añadió azetidina (7 µl) a lo anterior, y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de concentrar a presión reducida, el residuo resultante se purificó mediante purificación por HPLC en fase invertida (agua/acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1 %) / ácido fórmico) para obtener el compuesto del título en forma de una sustancia amorfa incolora (1,6 mg). La Tabla 14 muestra sus propiedades físicas.

**Ejemplo 56**

30 Síntesis de 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etil)etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidina-1-il)-4-(etil(metil)amino)but-2-en-1-ona (Compuesto de ejemplo 56)

De acuerdo con el Ejemplo 55 (Etapa 2), salvo que se usó etilmetilamina en lugar de azetidina, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amorfa incolora. La Tabla 15 muestra sus propiedades físicas.

**Ejemplo 57**

Síntesis de 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etil)etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidina-1-il)-4-(isopropilamino)but-2-en-1-ona (Compuesto de ejemplo 57)

40 De acuerdo con el Ejemplo 55 (Etapa 2), salvo que se usó isopropilamina en lugar de azetidina, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amorfa incolora. La Tabla 15 muestra sus propiedades físicas.

**Ejemplo 58**

45 Síntesis de 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etil)etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidina-1-il)-4-(isopropil(metil)amino)but-2-en-1-ona (Compuesto de ejemplo 58)

50 De acuerdo con el Ejemplo 55 (Etapa 2), salvo que se usó isopropilmetilamina en lugar de azetidina, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amorfa incolora. La Tabla 15 muestra sus propiedades físicas.

**Ejemplo 59**

55 Síntesis de 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etil)etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidina-1-il)-4-(dietilamino)but-2-en-1-ona (Compuesto de ejemplo 59)

De acuerdo con el Ejemplo 55 (Etapa 2), salvo que se usó dietilamina en lugar de azetidina, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amorfa incolora. La Tabla 16 muestra sus propiedades físicas.

**Ejemplo 60**

60 Síntesis de 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etil)etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidina-1-il)-4-((2-metoxietil)(metil)amino)but-2-en-1-ona (Compuesto de ejemplo 60)

65 De acuerdo con el Ejemplo 55 (Etapa 2), salvo que se usó 2-metoxi-N-metiletanamina en lugar de azetidina, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amorfa incolora. La Tabla 16 muestra sus propiedades físicas.

**Ejemplo 61**

Síntesis de 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidín-1-il)-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)but-2-en-1-ona (Compuesto de ejemplo 61)

5 De acuerdo con el Ejemplo 55 (Etapa 2), salvo que se usó 4-hidroxipiperidin en lugar de azetidina, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amorfa incolora. La Tabla 16 muestra sus propiedades físicas.

**Ejemplo 62**

10 Síntesis de (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidín-1-il)-4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)but-2-en-1-ona (Compuesto de ejemplo 62)

15 De acuerdo con el Ejemplo 55 (Etapa 2), salvo que se usó (S)-3-hidroxipirrolidina en lugar de azetidina, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amorfa incolora. La Tabla 17 muestra sus propiedades físicas.

**Ejemplo 63**

20 Síntesis de (R)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidín-1-il)-4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)but-2-en-1-ona (Compuesto de ejemplo 63)

De acuerdo con el Ejemplo 55 (Etapa 2), salvo que se usó (R)-3-hidroxipirrolidina en lugar de azetidina, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amorfa incolora. La Tabla 17 muestra sus propiedades físicas.

**Ejemplo 64**

Síntesis de 1-(4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Compuesto de ejemplo 64)

30 De acuerdo con el Ejemplo 39, salvo que se usó N-Boc-4-piperidinol en lugar de (R)-N-Boc-3-pirrolidinol, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amorfa de color amarillo claro. La Tabla 17 muestra sus propiedades físicas.

**Ejemplo 65**

35 Síntesis de 1-(4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona (Compuesto de ejemplo 65)

40 De acuerdo con el Ejemplo 38, salvo que se usó N-Boc-4-piperidinol en lugar de (R)-N-Boc-3-pirrolidinol, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amorfa de color amarillo claro. La Tabla 17 muestra sus propiedades físicas.

**Ejemplo 66**

45 Síntesis de (2S, 4S)-1-acriloil-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (Compuesto de ejemplo 66)

(Etapa 1) Síntesis de 4-cloro-5-yodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina

50 4-Cloro-5-yodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (7,01 g) sintetizada de acuerdo con el método divulgado en el documento WO 2005/042556 se disolvió en THF anhidro (125 ml). Después de enfriar a 0 °C, se añadió hidruro sódico al 60 % (4,02 g) al resultado, y la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos. Posteriormente, se añadió SEMCl (13,3 ml) al anterior, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de enfriar a 0 °C de nuevo, se añadió agua a la mezcla, y la reacción se detuvo. El producto resultante se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico. Después de secar el resultado con sulfato sódico anhidro, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de revelado: hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (7,28 g). Propiedades físicas: m/z [M+H]<sup>+</sup> 410,0

60 (Etapa 2) Síntesis de 5-yodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina

65 La 4-cloro-5-yodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (200 mg) obtenida en la Etapa 1 anterior se disolvió en THF (2,0 ml). Se añadió una solución acuosa de amoniaco al 28 % (2 ml) a lo anterior, y la mezcla de reacción se agitó después a 105 °C durante 1,5 horas usando un reactor de microondas. El producto resultante se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico. Después de secar el resultado con sulfato sódico anhidro, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener

el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (192 mg). Propiedades físicas: m/z [M+H]<sup>+</sup> 391,0

(Etapa 3) Síntesis de 5-((3,5-dimetoxifenil)etil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

- 5 De acuerdo con el Ejemplo 1 (Etapa 1), salvo que se usó la 5-yodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina obtenida en la Etapa 2 anterior en lugar de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro. Propiedades físicas: m/z [M+H]<sup>+</sup> 425,4

(Etapa 4) Síntesis de 5-((3,5-dimetoxifenil)etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

- 10 Una solución de 5-((3,5-dimetoxifenil)etil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (4,27 g) obtenida en la Etapa 3 en cloruro de metileno (20 ml) se enfrió a 0 °C, y se añadió TFA (10 ml) al anterior. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Se añadió THF (50 ml) al residuo, y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 4 N (12,5 ml) al anterior, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El resultado se extrajo con acetato de etilo, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Posteriormente, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y se añadió cloroformo al residuo resultante. La mezcla se sometió a filtración para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,60 g). Propiedades físicas: m/z [M+H]<sup>+</sup> 295,3

(Etapa 5) Síntesis del 1-*terc*-butiléster-2-metiléster del ácido (2S,4R)-4-(metilsulfonilo)pirrolidina-1,2-dicarboxílico

- 25 De acuerdo con el Ejemplo 1 (Etapa 2), salvo que se usó 1-*terc*-butiléster-2-metiléster del ácido (2S,4R)-4-hidroxi-pirrolidina-1,2-dicarboxílico en lugar de N-Boc-3-pirrolidinol, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amorfa incolora.

(Etapa 6) Síntesis de (2S, 4S)-1,2-metil 4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etil)-7H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-7-il)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de *terc*-butilo

- 30 De acuerdo con el Ejemplo 1 (Etapa 3), salvo que se usó la 5-((3, 5-dimetoxifenil)etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-amina obtenida en la Etapa 4, el 1-*terc*-butiléster-2-metiléster del ácido (2S,4R)-4-(metilsulfonilo)pirrolidina-1,2-dicarboxílico obtenido en la Etapa 5, hidruro sódico, y NMP se utilizaron individualmente en lugar de la 3-((3,5-dimetoxifenil)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina, 3-(metilsulfonilo)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, carbonato potásico, y DMF, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amorfa incolora. Propiedades físicas: m/z [M+H]<sup>+</sup> 522,4

(Etapa 7) Síntesis de (2S, 4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidina-2-carboxilato de metilo

- 40 Una solución de (2S, 4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butil 2-metilo (24 mg) obtenido en la Etapa 6 anterior en cloruro de metileno (2,0 ml) y TFA (2,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna básica sobre gel de sílice (disolvente de revelado: cloroformo/metanol). el compuesto del título se obtuvo, por tanto, como una sustancia amorfa de color amarillo claro (11,9 mg). Propiedades físicas: m/z [M+H]<sup>+</sup> 422,1

(Etapa 8) Síntesis del Compuesto de Ejemplo 66

- 50 Se añadieron cloruro de metileno (2,0 ml) y trietilamina (16 µl) al (2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (12 mg) obtenido en la Etapa 7 anterior. Después de enfriar a 0 °C, cloroformo (100 µl) en que se había disuelto cloruro de acrilóilo (5 µl) se añadió a la mezcla resultante, y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de detener la reacción usando una solución saturada de bicarbonato sódico, el producto resultante se extrajo con acetato de etilo. Después de secar el resultado con sulfato sódico anhidro, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de revelado: acetato de etilo/metanol) para obtener el compuesto del título en forma de una sustancia amorfa incolora (4,2 mg). La Tabla 18 muestra sus propiedades físicas.

### Ejemplo 67

- 60 Síntesis de 1-((2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-((dimetilamino)metil)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Compuesto de ejemplo 67)

- 65 (Etapa 1) Síntesis de (2S,4S)-2-((*terc*-butildifenilsililo)metil)-4-(4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

- Una solución de trifetilfosfina (443 mg) en THF (25 ml) se enfrió a 0 °C, y se añadió DIAD (340 µl) gota a gota al anterior. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadieron 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (363 mg) y el (2S,4R)-2-((*tert*-butildifenilsililoxi)metil)-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (651,6 mg) obtenido en el Ejemplo 28 (Etapa 1) al anterior, y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron acetato de etilo y agua para separar la capa orgánica. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de revelado: hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título en forma de una sustancia amorfa de color amarillo claro (400 mg). m/z [M+H]<sup>+</sup> 718,5
- 5
- 10 (Etapa 2) Síntesis de (2S,4S)-4-(4-amino-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-((*tert*-butildifenilsililoxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo
- Se añadieron THF (10 ml) y una solución de amoniaco 8 N en metanol (5 ml) al (2S,4S)-2-((*tert*-butildifenilsililoxi)metil)-4-(4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (400 mg) obtenido en la Etapa 1. La mezcla se agitó a 120 °C durante 2 horas con irradiación con microondas, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de revelado: cloroformo/etanol) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (293 mg). Propiedades físicas: m/z [M+H]<sup>+</sup> 698,5
- 15
- 20 (Etapa 3) Síntesis de (2S,4S)-4-(4-(bis(*tert*-butoxicarbonil) amino)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-((*tert*-butildifenilsililoxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo
- Se añadieron Boc<sub>2</sub>O (188 mg) y DMAP (7 mg) a una solución de (2S,4S)-4-(4-amino-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-((*tert*-butildifenilsililoxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (200 mg) obtenido en la Etapa 2 en THF (5 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción para separar la capa orgánica. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de revelado: hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título en forma de una sustancia amorfa de color amarillo claro (238 mg). m/z [M+H]<sup>+</sup> 898,5
- 25
- 30 (Etapa 4) Síntesis de (2S,4S)-4-(4-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il) -2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo
- Se añadió gel de sílice que contenía fluoruro de tetrabutilamonio (700 mg) (hasta 1,5 mmol/g) a una solución de (2S,4S)-4-(4-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-((*tert*-butildifenilsililoxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (237,5 mg) obtenido en la Etapa 3 en THF (5 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El gel de sílice se separó por filtración, y el disolvente del filtrado se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de revelado: hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título en forma de una sustancia amorfa de color amarillo claro (185 mg). Propiedades físicas: m/z [M+H]<sup>+</sup> 660,2
- 35
- 40
- 45 (Etapa 5) Síntesis de (2S,4S)-4-(4-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-formilpirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo
- Se añadió peryodinano de Dess-Martin (51 mg) a una solución de (2S,4S)-4-(4-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (66 mg) obtenido en la Etapa 4 en cloruro de metileno (2 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió más cantidad de peryodinano de Dess-Martin (100 mg) a la mezcla, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió más peryodinano de Dess-Martin (70 mg) a lo anterior, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción para separar la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa de tiosulfato sódico al 10 %, y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de una sustancia amorfa de color amarillo claro (68 mg). Propiedades físicas: m/z [M+H]<sup>+</sup> 658,1
- 50
- 55
- 60 (Etapa 6) Síntesis de (2S,4S)-4-(4-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-((dimetilamino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo
- Una solución de dimetilamina 1 M en THF (0,3 ml) y ácido acético (0,2 ml) se añadieron a una solución de (2S,4S)-4-(4-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-formilpirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (68 mg) obtenido en la Etapa 5 en cloruro de metileno (2 ml), y la mezcla resultante se enfrió a 0 °C. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (127 mg) a la mezcla de reacción, y se agitó a 0 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se neutralizó usando una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico, y la capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de una sustancia amorfa de color amarillo claro (31,9 mg). Propiedades físicas: m/z [M+H]<sup>+</sup> 687,2
- 65



(Etapa 7) Síntesis de (2S,4S)-4-(4-(bis(*tert*-butoxicarbonil) amino)-5-((3,5-dimetoxifenil)etil)etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-((dimetilamino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

5 De acuerdo con el Ejemplo 1 (Etapa 1), salvo que se usó el (2S,4S)-4-(4-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-((dimetilamino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo obtenido en la Etapa 6 en lugar de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amorfa de color amarillo claro. Propiedades físicas: m/z [M+H]<sup>+</sup> 721,5

10 (Etapa 8) Síntesis de 5-((3,5-dimetoxifenil)etil)etil)-7-((3S,5S)-5-((dimetilamino)metil)pirrolidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

15 De acuerdo con el Ejemplo 66 (Etapa 7), salvo que se usó el (2S,4S)-4-(4-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-((3,5-dimetoxifenil)etil)etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-((dimetilamino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo obtenido en la Etapa 7 en lugar de (2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etil)etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*tert*-butil 2-metilo, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amorfa de color amarillo claro. Propiedades físicas: m/z [M+H]<sup>+</sup> 421,1

(Etapa 9) Síntesis del Compuesto de Ejemplo 67

20 De acuerdo con el Ejemplo 66 (Etapa 8), salvo que se usó la 5-((3,5-dimetoxifenil)etil)etil)-7-((3S, 5S)-5-((dimetilamino)metil)pirrolidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina obtenida en la Etapa 8 se usó en lugar del (2S,4S)-4-(4-amino-5-((3, 5-dimetoxifenil)etil)etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidina-2-carboxilato de *tert*-butilo, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amorfa incolora. La Tabla 18 muestra sus propiedades físicas.

## 25 Ejemplo 68

Síntesis de 1-((2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etil)etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Compuesto de ejemplo 68)

30 (Etapa 1) Síntesis del ácido (2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etil)etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico

35 El (2S,4S)-4-(4-amino-5-((3, 5-dimetoxifenil)etil)etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*tert*-butil 2-metilo (393,8 mg) obtenido en el Ejemplo 66 (Etapa 6) se disolvió en metanol (6 ml). Después de enfriar a 0 °C, se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 4 N (3 ml) al anterior. La suspensión de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió ácido clorhídrico 5 N a la mezcla de reacción hasta pH 5, y se añadieron acetato de etilo y agua para separar la capa orgánica. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (280 mg). Propiedades físicas: m/z [M+H]<sup>+</sup> 508,3

40 (Etapa 2) Síntesis de (2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etil)etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-(hidrazina carbonil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

45 Se añadieron DIPEA (73 µl) e hidrazina monohidrato (46 µl) a una solución de ácido (2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etil)etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico (106 mg) obtenido en la Etapa 1 anterior y TBTU (100 mg) en DMF (2 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción para separar la capa orgánica, y la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de una sustancia amorfa de color amarillo claro (93,6 mg). Propiedades físicas: m/z [M+H]<sup>+</sup> 522,4

(Etapa 3) Síntesis de (2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil) etil)etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

55 Se añadieron tolueno (3 ml) y ortoformiato de trimetilo (79 µl) al (2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etil)etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-(hidrazinacarbonil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (93,6 mg) obtenido en la Etapa 2, y la mezcla resultante se agitó a H<sub>0</sub> °C durante una noche. Se añadió ácido acético (400 µl) a la mezcla de reacción, y se agitó a H<sub>0</sub> °C durante 6 horas. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción para separar la capa orgánica. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de revelado: cloroformo/metanol) para obtener el compuesto del título en forma de una sustancia amorfa de color amarillo claro (50 mg). Propiedades físicas: m/z [M+H]<sup>+</sup> 532,2

65 (Etapa 4) Síntesis de 7-((3S,5S)-5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-3-il)-5-((3,5-dimetoxifenil)etil)etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

De acuerdo con el Ejemplo 66 (Etapa 7), salvo que se usó el (2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (50 mg) obtenido en la Etapa 3 en lugar del (2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butil 2-metilo, el compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia amorfa de color amarillo claro (30,3 mg). m/z [M+H]<sup>+</sup> 432,0

(Etapa 5) Síntesis del Compuesto de Ejemplo 68

De acuerdo con el Ejemplo 66 (Etapa 8), salvo que se usó 7-((3S,5S)-5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-3-il)-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina obtenida en la Etapa 4 en lugar de (2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidina-2-carboxilato de metilo, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amorfa de color amarillo claro. La Tabla 18 muestra sus propiedades físicas.

### Ejemplo 69

Síntesis de 1-((2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Compuesto de ejemplo 69)

(Etapa 1) Síntesis de (2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

De acuerdo con el Ejemplo 68 (Etapa 3), salvo que se usó ortoacetato de trietilo en lugar de ortoformiato de trimetilo, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amorfa de color amarillo claro. Propiedades físicas: m/z [M+H]<sup>+</sup> 546,5

(Etapa 2) Síntesis de 5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7-((3S,5S)-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina

De acuerdo con el Ejemplo 66 (Etapa 7), salvo que se usó el (2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo obtenido en la Etapa 1 en lugar de (2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butil 2-metilo, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amorfa de color amarillo claro. Propiedades físicas: m/z [M+H]<sup>+</sup> 466,0

(Etapa 3) Síntesis del Compuesto de Ejemplo 69

De acuerdo con el Ejemplo 66 (Etapa 8), salvo que se usó la 5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7-((3S,5S)-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-amina obtenida en la Etapa 2 en lugar de (2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidina-2-carboxilato de metilo, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amorfa de color amarillo claro. La Tabla 18 muestra sus propiedades físicas.

### Ejemplo 70

Síntesis de 1-((2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-(5-((dimetilamino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Compuesto de ejemplo 70)

(Etapa 1) Síntesis de (2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-(2-(2-(dimetilamino)acetil)hidrazina carbonil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

De acuerdo con el Ejemplo 68 (Etapa 2), salvo que se usó 2-(dimetilamino)acetohidrazida en lugar de hidrazina monohidrato, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amorfa de color amarillo claro. Propiedades físicas: m/z [M+H]<sup>+</sup> 607,3

(Etapa 2) Síntesis de (2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-(5-((dimetilamino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se añadieron DIPEA (105 µl) y cloruro de tosilo cloruro (56 mg) a una solución de (2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-(2-(2-(dimetilamino)acetil)hidrazina carbonil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg) obtenido en la Etapa 1 en acetonitrilo (3 ml), y la mezcla se agitó a 40 °C durante 1 hora. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción para separar la capa orgánica. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de revelado: cloroformo/metanol) para obtener el compuesto del título en forma de una sustancia amorfa de color amarillo claro (40,5 mg). Propiedades físicas: m/z [M+H]<sup>+</sup> 589,2

Síntesis de (Etapa 3) 5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7-((3S,5S)-5-(5-((dimetilamino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-

3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

De acuerdo con el Ejemplo 66 (Etapa 7), salvo que se usó el (2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-5-((dimetilamino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo obtenido en la Etapa (2) en lugar del (2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butil 2-metilo, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amorfa de color amarillo claro. Propiedades físicas: m/z [M+H]<sup>+</sup> 489,2

(Etapa 4) Síntesis del Compuesto de Ejemplo 70

De acuerdo con el Ejemplo 66 (Etapa 8), salvo que se usó la 5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7-((3S,5S)-5-5-((dimetilamino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina obtenida en la Etapa 3 en lugar del (2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidina-2-carboxilato de metilo, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amorfa de color amarillo claro. La Tabla 18 muestra sus propiedades físicas.

### Ejemplo 71

Síntesis de (2S,4S)-1-acriloil-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metilpirrolidina-2-carboxamida (Compuesto de ejemplo 71)

(Etapa 1) Síntesis de (2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)carbamoil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Una solución de ácido (2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico (25,4 mg) obtenido en el Ejemplo 68 (Etapa 1), TBTU (17,7 mg), N,N,N'-trimetiletano-1,2-diamina (13 µl), y DIPEA (26 µl) en acetonitrilo (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante .1 hora. Se añadieron acetato de etilo y agua para separar la capa orgánica. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básica (disolvente de revelado: cloroformo/metanol) para obtener el compuesto del título en forma de una sustancia amorfa de color amarillo claro (3 mg). Propiedades físicas: m/z [M+H]<sup>+</sup> 592,4

(Etapa 2) Síntesis de (2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metilpirrolidina-2-carboxamida

De acuerdo con el Ejemplo 66 (Etapa 7), salvo que se usó el (2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)carbamoil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo obtenido en la Etapa 1 anterior en lugar de (2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butil 2-metilo, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amorfa incolora. Propiedades físicas: m/z [M+H]<sup>+</sup> 492,4

(Etapa 3) Síntesis del Compuesto de Ejemplo 71

De acuerdo con el Ejemplo 66 (Etapa 8), salvo que se usó la (2S, 4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metilpirrolidina-2-carboxamida obtenida en la Etapa 2 en lugar del (2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidina-2-carboxilato de metilo, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amorfa incolora. La Tabla 19 muestra sus propiedades físicas.

### Ejemplo 72

Síntesis de 1-(4-((4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)piperidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona (Compuesto de ejemplo 72)

De acuerdo con el Ejemplo 38, salvo que se usó N-Boc-4-hidroximetilpiperidina en lugar de (R)-N-Boc-3-pirrolidinol, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amorfa de color amarillo claro. La Tabla 19 muestra sus propiedades físicas.

### Ejemplo 73

Síntesis de (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirrolo [3,2-c]piridin-1-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Compuesto de ejemplo 73)

(Etapa 1) Síntesis de 4-cloro-3-yodo-1H-pirrolo[3,2-c]piridina

4-Cloro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (247 mg) sintetizada según el método divulgado en el documento WO2007/095223

se disolvió en DMF (7.0 ml). Después de enfriar a 0 °C, se añadió N-yodosuccinimida (382 mg) al anterior. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y a continuación se añadieron cloroformo y agua al anterior para separar la capa orgánica. Después de la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de revelado: hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón oscuro (455 mg). Propiedades físicas: m/z [M+H]<sup>+</sup> 279,1

(Etapa 2) Síntesis de (S)-3-(4-cloro-3-yodo-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

La 4<sup>o</sup>-cloro-3-yodo-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (225 obtenida en la Etapa 1 se disolvió en DMF (3,0 ml). Después de enfriar a 0 °C, hidruro sódico al 60 % (64,5 mg) se añadió al anterior. El (R)-3-(metilsulfonyloxi)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (322 mg) obtenido en el Ejemplo 2 (Etapa 1) se añadió a la mezcla de reacción usando DMF (2.0 ml), y la mezcla se agitó durante una noche. A continuación se añadió más cantidad de hidruro sódico al 60 % (64,5 mg), y la mezcla se agitó a 85 °C durante una noche. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción para separar la capa orgánica. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de revelado: hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título en forma de un producto en bruto (192 mg). Propiedades físicas: m/z [M+H]<sup>+</sup> 448,3

(Etapa 3) Síntesis de (S)-3-(4-cloro-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

PdCl<sub>2</sub> (dppf)CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (33 mg) se añadió a una mezcla del producto en bruto de (S)-3-(4-cloro-3-yodo-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (180 mg) obtenido en la Etapa 2, 1-etnil 3,5-dimetoxibenceno (97 mg), yoduro de cobre (I) (15 mg), y trietilamina (1.0 ml) en THF (4.0 ml). Después de la purga con nitrógeno, la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 30 minutos. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción para separar la capa orgánica. Después de lavar con una solución saturada de cloruro sódico, la capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró después por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de revelado: hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título como una sustancia amorfa incolora (133 mg). Propiedades físicas: m/z [M+H]<sup>+</sup> 482,4

(Etapa 4) Síntesis de (S)-3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

En una atmósfera de nitrógeno, el (S)-3-(4-cloro-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (120 mg) obtenido en la Etapa 3, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (BINAP) (26 mg), *tert*-butóxido de sodio (72 mg), benzofenona imina (92 mg), y tris (dibencilidenoacetona)dipaladio (36 mg) se suspendieron en tolueno (10 ml), y el resultado se agitó a 115 °C durante 90 minutos. Tras dilución con acetato de etilo, se llevó a cabo la filtración con celite. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Se añadieron clorhidrato de hidroxiamina (366 mg), bicarbonato sódico (442 mg), metanol (16 ml), y agua (4 ml) al residuo resultante, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Posteriormente, se añadieron acetato de etilo y una solución saturada de cloruro sódico para separar la capa orgánica. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básica (disolvente de revelado: hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título como una sustancia amorfa incolora (35 mg). Propiedades físicas: m/z [M+H]<sup>+</sup> 463,4

(Etapa 5) Síntesis del Compuesto de Ejemplo 73

De acuerdo con el Ejemplo 1 (Etapa 4), salvo que se usó el (S)-3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo obtenido en la Etapa (3) en lugar del 3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. La Tabla 19 muestra sus propiedades físicas.

#### Ejemplo de referencia 1

Síntesis de (R)-1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Compuesto de ejemplo de referencia 1)

El compuesto se sintetizó de acuerdo con el método divulgado en el documento WO2008/121742. La Tabla 20 muestra sus propiedades físicas.

#### Ejemplo de referencia 2

Síntesis de 3-ciclobutil-1-(feniletinil)imidazo [1,5-a]pirazin-8-amina (Compuesto de ejemplo de referencia 2)

El compuesto se sintetizó de acuerdo con el método divulgado en el documento W02007/087395. La Tabla 20 muestra sus propiedades físicas.

### Ejemplo de referencia 3

5 Síntesis de (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)propan-1-ona (Compuesto de ejemplo de referencia 3)

10 De acuerdo con el Ejemplo 1, (S)-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-4-amina y cloruro de propionilo se usaron para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. La Tabla 20 muestra sus propiedades físicas.

### Ejemplo de referencia 4

15 Síntesis de (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-diisopropilfenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona (Compuesto de ejemplo de referencia 4)

(Etapa 1) Síntesis de 1-etnil-3,5-diisopropilbenceno

20 Se añadió PdCl<sub>2</sub> (dppf)CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (163 mg) a una mezcla de trimetilsililacetileno (589 mg), 1-bromo-3,5-diisopropilbenceno (480 mg), yoduro de cobre (I) (76 mg), y trietilamina (0,11 ml) en THF (4 ml). Después de la purga con nitrógeno, la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 4 horas. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción para separar la capa orgánica. Después de secar el resultado con sulfato sódico anhidro, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Una solución de hidróxido potásico al 2 % en metanol (10 ml)

25 se añadió al residuo resultante, y el resultado se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron cloroformo y agua a la mezcla de reacción para separar la capa orgánica. Después de secar el resultado con sulfato sódico anhidro, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de revelado: hexano) para obtener el compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo (181 mg).

30 (Etapa 2) Síntesis de (S)-3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Una suspensión de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (446 mg), (R)-3-(metilsulfonilo)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (450 mg), carbonato potásico (692 mg) en DMF (5,0 ml) se agitó a 85 °C durante 6 horas.

35 Se añadieron acetato de etilo y agua al anterior para separar la capa orgánica. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básica (disolvente de revelado: hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título en forma de una sustancia amorfa de color amarillo claro (354 mg). Propiedades físicas: m/z [M+H]<sup>+</sup> 431,1

40 (Etapa 3) Síntesis de (S)-3-(4-amino-3-((3,5-diisopropilfenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

45 PdCl<sub>2</sub> (dppf)CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8,2 mg) se añadió a una mezcla de 1-etnil-3,5-diisopropilbenceno (56 mg) obtenido en la Etapa 1, (S)-3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (43 mg) obtenido en la Etapa 2, yoduro de cobre (I) (3,8 mg), y trietilamina (0,2 ml) en THF (2,0 ml). Después de la purga con nitrógeno, la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 1,5 horas. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción para separar la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. Después de secar el resultado con sulfato sódico anhidro, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida.

50 El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básica (disolvente de revelado: hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título como una sustancia amorfa incolora (42 mg). Propiedades físicas: m/z [M+H]<sup>+</sup> 489,2

55 (Etapa 4) Síntesis de (S)-3-((3,5-diisopropilfenil)etnil)-1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina

De acuerdo con el Ejemplo 66 (Etapa 7), salvo que se usó el (S)-3-(4-amino-3-((3,5-diisopropilfenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo obtenido en la Etapa (3) en lugar del (2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butil 2-metilo, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amorfa de color amarillo claro.

60 (Etapa 5) Síntesis del Compuesto de ejemplo de referencia 4

De acuerdo con el Ejemplo 4, salvo que se usó la (S)-3-((3,5-diisopropilfenil)etnil)-1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina obtenida en la Etapa (4) en lugar de (S)-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amorfa de color amarillo claro. La Tabla 20 muestra sus propiedades físicas.

65

**Ejemplo de referencia 5**

Síntesis de (S)-1-(3-(4-amino-3-((3-metoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona (Compuesto de ejemplo de referencia 5)

5 (Etapa 1) Síntesis de (S)-1-(3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona

10 Ácido clorhídrico 4 N en 1,4-dioxano (4 ml) se añadió al (S)-3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (488 mg) obtenido en el Ejemplo de referencia 4 (Etapa 2), y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Una solución de clorhidrato del ácido 4-(dimetilamino)but-2-enoico (281 mg) y HATU (647 mg) en DMF (5.0 ml) se añadió al residuo resultante. Además, se añadió DIPEA (0,78 ml) al anterior, y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadieron cloroformo (50 ml) y etanol (50 ml) al residuo resultante. El material insoluble se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se lavó con acetato de etilo (5,0 ml) y se secó para obtener el producto en bruto del compuesto del título (458 mg). Propiedades físicas: m/z [M+H]<sup>+</sup> 442,0

(Etapa 2) Síntesis del Compuesto de ejemplo de referencia 5

20 Se añadió PdCl<sub>2</sub> (dppf) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,3 mg) a una mezcla de (S)-1-(3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona (8,0 mg) obtenida en la Etapa 1, 1-etnil-3-metoxibenceno (4,0 mg), yoduro de cobre (I) (0,6 mg), y trietilamina (8,6 µl) en THF (1,0 ml). Después de la purga con nitrógeno, la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y metanol. La solución diluida resultante se trató con un gel de sílice básico, y después se concentró. El residuo resultante se purificó mediante purificación por HPLC en fase invertida (agua/acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1 %) % ácido fórmico)) para obtener el compuesto del título en forma de una sustancia amorfa incolora (1,4 mg). La Tabla 20 muestra sus propiedades físicas.

**Ejemplo de referencia 6**

Síntesis de (S)-N-(3-((4-amino-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)etnil)fenil)acetamida (Compuesto de ejemplo de referencia 6)

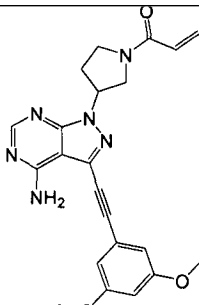
35 De acuerdo con el Ejemplo de referencia 5, salvo que se usó N-(3-etnilfenil)acetamida en lugar de 1-etnil-3-metoxibenceno, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amorfa incolora. La Tabla 20 muestra sus propiedades físicas.

**Ejemplo de referencia 7**

40 Síntesis de (S)-1-(3-(4-amino-3-(piridin-3-iletinil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona (Compuesto de ejemplo de referencia 7)

45 De acuerdo con el Ejemplo de referencia 5, se usó 3-etnil piridina en lugar de 1-etnil-3-metoxibenceno, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amorfa incolora. La Tabla 20 muestra sus propiedades físicas.

Tabla 1

Ej. Comp	Fórmula estructural	Propiedades físicas
1		RMN 1H (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 2,29-2,50 (2H, m), 3,55-4,10 (4H, m), 3,77 (6H, s), 5,40-5,55 (1H, m), 5,62-5,72 (1H, m), 6,10-6,20 (1H, m), 6,50-6,70 (1H, m), 6,64 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,90 (2H, d, J = 2,3 Hz), 8,26 (1H, s). m/z [M+H] <sup>+</sup> 419,0

(continuación)

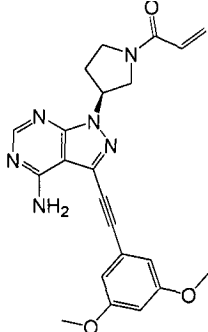
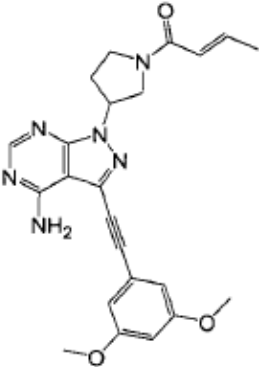
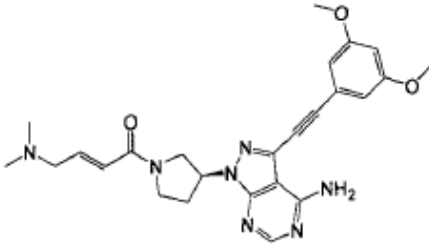
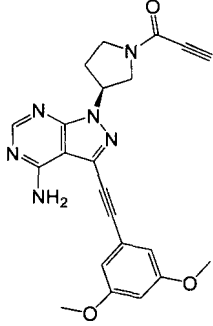
Ej. Comp	Fórmula estructural	Propiedades físicas
2		<p>RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,29-2,50 (2H, m), 3,55-4,10 (4H, m), 3,77 (6H, s), 5,40-5,55 (1H, m), 5,62-5,72 (1H, m), 6,10-6,20 (1H, m), 6,50-6,70 (1H, m), 6,64 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,90 (2H, d, J = 2,3 Hz), 8,26 (1H, s).</p> <p>m/z [M+H]<sup>+</sup> 419,0</p>
3		<p>RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,81 (1,5H, dd, J = 6,8, 1,6 Hz), 1,85 (1,5H, dd, J = 6,8, 1,6 Hz), 2,29-2,50 (2H, m), 3,56-3,92 (3,5H, m), 3,77 (6H, s), 4,02-4,10 (0,5H, m), 5,42-5,53 (1H, m), 6,26 (0,5H, dd, J = 15,1, 1,6 Hz), 6,34 (0,5H, dd, J = 15,1, 1,6 Hz), 6,60 (1H, t, J = 2,4 Hz), 6,64-6,74 (1H, m), 6,91 (2H, d, J = 2,4 Hz), 8,26 (0,5H, s), 8,27 (0,5H, s).</p> <p>m/z [M+H]<sup>+</sup> 433,1</p>
4		<p>RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,06 (3H, s), 2,09 (3H, s), 2,20-2,45 (2H, m), 2,95 (1H, d, J = 5,9 Hz), 2,99 (1H, d, J = 5,9 Hz), 3,30-4,10 (4H, m), 5,30-5,50 (1H, m), 6,29 (0,5H, d, J = 15,0 Hz), 6,38 (0,5H, d, J = 15,0 Hz), 6,53-6,65 (3H, m), 6,84 (2H, s), 8,12 (1H, s).</p> <p>m/z [M+H]<sup>+</sup> 476,1</p>

Tabla 2

5		<p>m/z [M+H]<sup>+</sup> 417,0</p>
---	---	------------------------------------

(continuación)

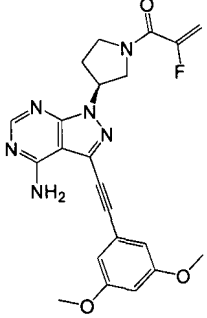
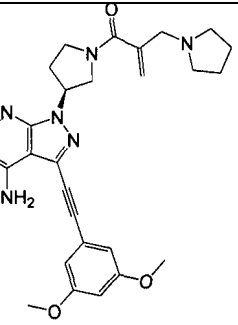
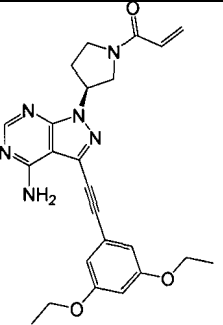
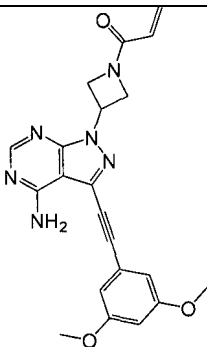
6		<p>RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,37-2,68 (2H, m), 3,74-3,82 (2H, m), 3,82 (6H, s), 4,07-4,21 (2H, m), 5,11-5,19 (1H, m), 5,50-5,55 (1H, m), 5,58(1H, t, J=46,8, 2,0 Hz), 5,85 (2H, s), 6,54 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,74 (2H, d, J = 2,4Hz), 8,37 (1H, s)</p> <p>m/z [M+H]<sup>+</sup> 437,2</p>
7		<p>RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,70-1,80 (4H, m), 2,42-2,66 (6H, m), 3,20-3,32 (1H, m), 3,40-3,46 (1H, m), 3,76-3,82 (2H, m), 3,82 (6H, s), 3,91-4,15 (3H, m), 5,32-5,56 (3H, m), 5,91 (2H, s), 6,54 (1H, t, J=2,0 Hz) 6,73 (2H, d, J = 2,4Hz), 8,36 (1H, s)</p> <p>m/z [M+H]<sup>+</sup> 502,2</p>
8		<p>RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,42 (6H, t, J = 6,8 Hz), 2,39-2,72 (2H, m), 3,71-3,84 (1H, m), 3,96-4,12 (3H, m), 4,03 (4H, q, J = 6,8 Hz), 5,48-5,76 (2H, m), 5,84 (2H, s a), 6,38- 6,56 (3H, m), 6,70-6,73 (2H, m), 8,36-8,38 (1H, m).</p> <p>m/z [M+H]<sup>+</sup> 447,2</p>
9		<p>RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,78 (6H, s), 4,20-4,35 (1H, m), 4,40-4,50 (1H, m), 4,55-4,65 (1H, m), 4,70-4,80 (1H, m), 5,70-5,80 (2H, m), 6,16 (1H, dd, J = 17,1, 2,1 Hz), 6,38 (1H, dd, J = 17,1, 10,2 Hz), 6,61 (1H, t, J = 2,4 Hz), 6,94 (2H, d, J = 2,4 Hz), 8,26 (1H, s).</p> <p>m/z [M+H]<sup>+</sup> 405,1</p>



Tabla 3

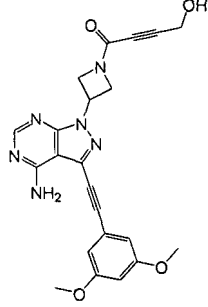
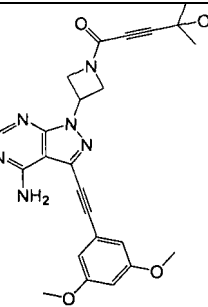
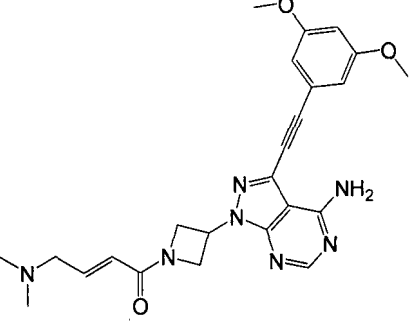
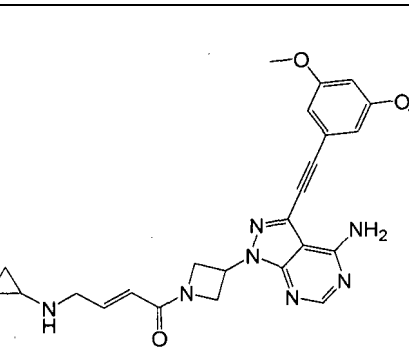
10		<p>RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,73 (6H, s), 4,12-4,28 (3H, m), 4,35-4,50 (2H, m), 4,55-4,65 (1H, m), 5,55 (1H, s a), 5,67 (1H, s a), 6,56 (1H, s), 6,87 (2H, s), 8,40 (1H, s).</p> <p>m/z [M+H]<sup>+</sup> 433,3</p>
11		<p>RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,32 (6H, s), 3,70 (6H, s), 4,14-4,19 (1H, m), 4,33-4,44 (2H, m), 4,57 (1H, t, J = 9,3 Hz), 5,61-5,70 (2H, m), 6,53 (1H, s), 6,87 (2H, d, J = 2,2 Hz), 8,18 (1H, s).</p> <p>m/z [M+H]<sup>+</sup> 461,4</p>
12		<p>RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,08 (6H, s), 2,97 (2H, d, J = 6,2 Hz), 3,72 (6H, d, J = 3,7 Hz), 4,15-4,25 (1H, m), 4,30-4,48 (2H, m), 4,67 (1H, t, J = 9,0 Hz), 5,60-5,70 (1H, m), 6,11 (1H, d, J = 15,0 Hz), 6,55-6,61 (2H, m), 6,88 (2H, d, J = 1,8 Hz), 8,20 (1H, s).</p> <p>m/z [M+H]<sup>+</sup> 462,1</p>
13		<p>RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,00-0,03 (2H, m), 0,12-0,18 (2H, m), 1,84-1,90 (1H, m), 3,59 (6H, s), 4,04-4,09 (1H, m), 4,22 (1H, t, J = 9,3 Hz), 4,32-4,38 (1H, m), 4,52 (1H, t, J = 8,4 Hz), 5,48-5,54 (1H, m), 5,93 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,41 (1H, t, J = 2,3 Hz), 6,54 (1H, dt, J = 15,4, 5,5 Hz), 6,75 (2H, d, J = 2,3 Hz), 8,07 (1H, s).</p> <p>m/z [M+H]<sup>+</sup> 474,2</p>

Tabla 4

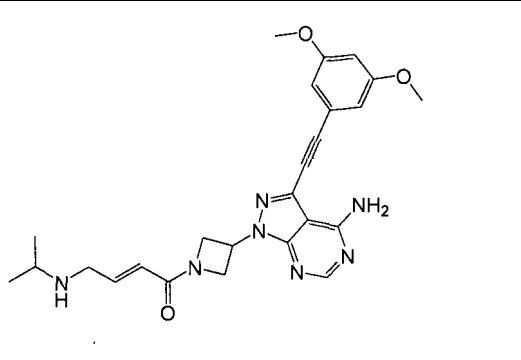
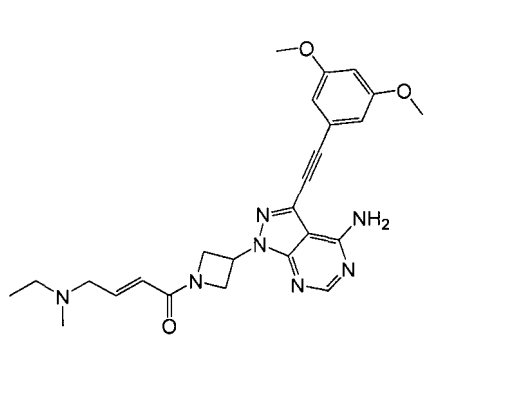
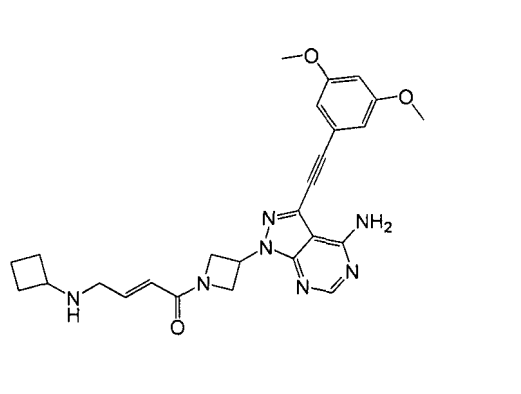
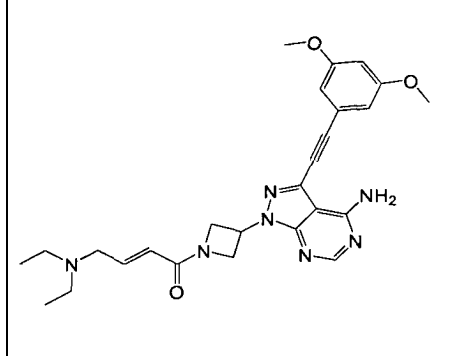
14		<p>RMN 1H (DMSO-D6) <math>\delta</math>: 0,98 (6H, d, J = 6,2 Hz), 2,70-2,76 (1H, m), 3,79 (6H, s), 4,24-4,29 (1H, m), 4,43 (1H, t, J = 9,3 Hz), 4,54-4,58 (1H, m), 4,72 (1H, t, J = 8,6 Hz), 7,70-5,74 (1H, m), 6,17 (1H, d, J = 15,4), 6,61 (1H, t, J = 2,5 Hz), 6,68-6,80 (1H, m), 6,95 (2H, d, J = 2,5 Hz), 8,33 (1H, s).</p> <p>m/z (M+H)<sup>+</sup> 476,2</p>
15		<p>RMN 1H (DMSO-D6) <math>\delta</math>: 0,98 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,13 (3H, s), 2,36 (2H, q, J = 7,1 Hz), 3,11 (2H, d, J = 6,2 Hz), 3,79 (6H, s), 4,23-4,30 (1H, m), 4,43 (1H, t, J = 8,8 Hz), 5,70-5,74 (1H, m), 6,18 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,60-6,70 (2H, m), 6,95 (2H, d, J = 2,6 Hz), 8,28</p> <p>m/z [M+H]<sup>+</sup> 476,3</p>
16		<p>RMN 1H (DMSO-D6) <math>\delta</math>: 1,70-1,70 (4H, m), 2,02-2,10 (2H, m), 3,08-3,15 (1H, m), 3,20-3,25 (2H, m), 3,79 (6H, s), 4,24-4,29 (1H, m), 4,42 (1H, t, J = 9,0 Hz), 4,53-4,58 (1H, m), 4,72 (1H, t, J = 8,6 Hz), 5,70-5,74 (1H, m), 6,13 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,61 (1H, t, J = 2,3 Hz), 6,67-6,74 (1H, m), 6,95 (2H, d, J = 2,3 Hz), 8,27 (1H, s).</p> <p>m/z [M+H]<sup>+</sup> 488,1</p>

Tabla 5

17		<p>RMN 1H (DMSO-d6) <math>\delta</math>: 0,96 (6H, t, J = 7,1 Hz), 2,42-2,49 (4H, m), 3,19 (2H, d, J = 4,8 Hz), 3,79 (6H, s), 4,25-4,30 (1H, m), 4,43 (1H, t, J = 9,2 Hz), 4,52-4,57 (1H, m), 4,73 (1H, t, J = 8,6 Hz), 5,69-5,74 (1H, m), 6,19 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,60-6,72 (2H, m), 6,95 (2H, d, J = 2,2 Hz), 8,26 (1H, s).</p> <p>m/z [M+H]<sup>+</sup> 490,2</p>
----	---	---

(continuación)

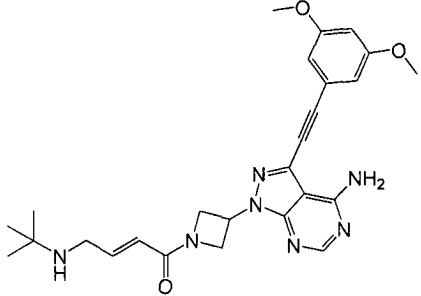
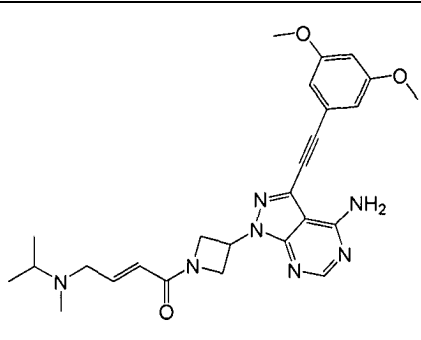
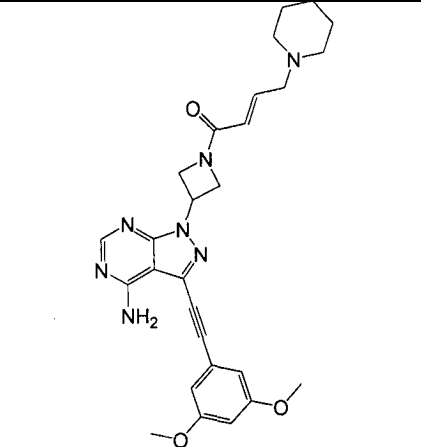
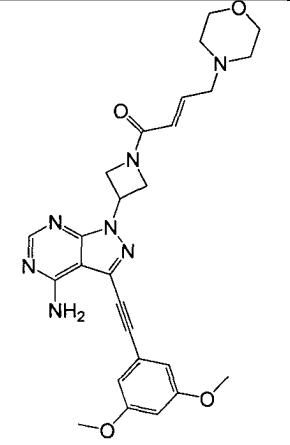
18		<p>RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,07 (9H, s), 3,78 (6H, s), 4,24-4,29 (1H, m), 4,43 (1H, t, J = 9,5 Hz), 4,50-4,60 (1H, m), 4,72 (1H, t, J = 8,2 Hz), 5,68-5,75 (1H, m), 6,21 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,61 (1H, t, J = 2,3 Hz), 6,70-6,77 (1H, m), 6,94 (2H, d, J = 2,3 Hz), 8,26 (1H, s).</p> <p>m/z [M+H]<sup>+</sup> 490,2</p>
19		<p>RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,94 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,09 (3H, s), 2,73-2,80 (1H, m), 3,13 (2H, d, J = 5,1 Hz), 3,78 (6H, s), 4,24-4,29 (1H, m), 4,40-4,45 (1H, m), 4,53-4,57 (1H, m), 4,70-4,74 (1H, t, J = 8,4 Hz), 5,69-5,73 (1H, m), 6,17 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,60-6,67 (2H, m), 6,95 (2H, d, J = 2,2 Hz), 8,32 (1H, s).</p> <p>m/z [M+H]<sup>+</sup> 490,2</p>
20		<p>RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,36-1,50 (6H, m), 2,32 (4H, s a), 3,05 (2H, d, J = 6,2 Hz), 3,78 (6H, s), 4,24-4,30 (1H, m), 4,42 (1H, t, J = 9,5 Hz), 4,53-4,57 (1H, m), 4,72 (1H, t, J = 8,8 Hz), 5,68-5,74 (1H, m), 6,16 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,60-6,68 (2H, m), 6,94 (2H, d, J = 2,2 Hz), 8,29 (1H, s).</p> <p>m/z [M+H]<sup>+</sup> 502,2</p>

Tabla 6

21		<p>RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,31-2,39 (4H, m), 3,10 (2H, d, J = 5,5 Hz), 3,50-3,60 (4H, m), 3,78 (6H, s), 4,23-4,31 (1H, m), 4,43 (1H, t, J = 9,2 Hz), 4,45-4,58 (1H, m), 4,73 (1H, t, J = 8,8 Hz), 5,67-5,75 (1H, m), 6,20 (1H, d, J = 15,0 Hz), 6,61-6,70 (2H, m), 6,94 (2H, d, J = 1,8 Hz), 8,26 (1H, s).</p> <p>m/z [M+H]<sup>+</sup> 504,1</p>
----	---	---

(continuación)

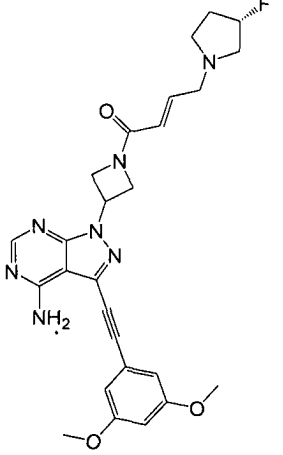
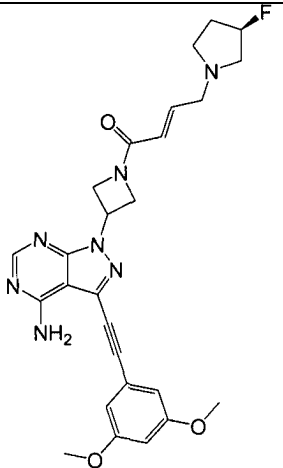
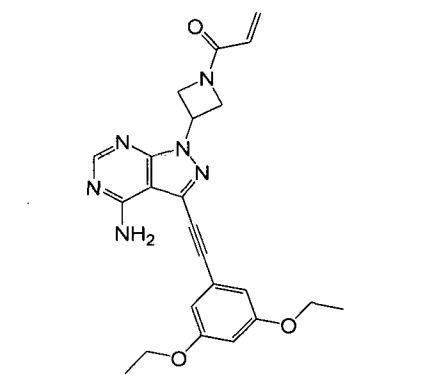
22		<p>RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,75-1,95 (1H, m), 2,07-2,15 (1H, m), 2,32-2,83 (4H, m), 3,20-3,25 (2H, m), 3,78 (6H, s), 4,25-4,30 (1H, m), 4,43 (1H, t, J = 9,3 Hz), 4,55-4,60 (1H, m), 4,73 (1H, t, J = 8,8 Hz), 5,09-5,13 (0.5H, m), 5,22-5,27 (0.5H, m), 5,69-5,73 (1H, m), 6,19 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,60-6,72 (2H, m), 6,95 (2H, d, J = 2,2 Hz), 8,37 (1H, s).</p> <p>m/z [M+H]<sup>+</sup> 506,1</p>
23		<p>RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,75-1,95 (1H, m), 2,07-2,15 (1H, m), 2,32-2,83 (4H, m), 3,20-3,25 (2H, m), 3,78 (6H, s), 4,25-4,30 (1H, m), 4,43 (1H, t, J = 9,3 Hz), 4,55-4,60 (1H, m), 4,73 (1H, t, J = 8,8 Hz), 5,09-5,13 (0.5H, m), 5,22-5,27 (0.5H, m), 5,69-5,73 (1H, m), 6,19 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,60-6,72 (2H, m), 6,95 (2H, d, J = 2,2 Hz), 8,37 (1H, s).</p> <p>m/z [M+H]<sup>+</sup> 506,1</p>

Tabla 7

24		<p>RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,31 (6H, t, J = 7,0 Hz), 4,04 (4H, q, J = 7,0 Hz), 4,30 (1H, dd, J = 10,5, 5,4 Hz), 4,41-4,48 (1H, m), 4,58 (1H, dd, J = 9,3, 5,4 Hz), 4,71-4,78 (1H, m), 5,68-5,76 (2H, m), 6,16 (1H, dd, J = 17,0, 2,1 Hz), 6,38 (1H, dd, J = 17,0, 10,4 Hz), 6,57 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,90 (2H, d, J = 2,2 Hz), 8,26 (1H, s).</p> <p>m/z [M+H]<sup>+</sup> 433,2</p>
----	---	---

(continuación)

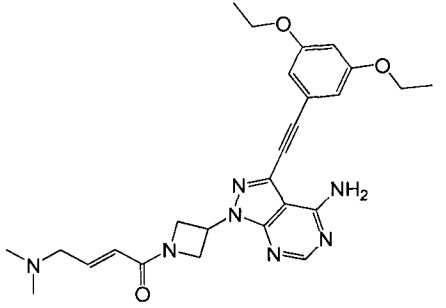
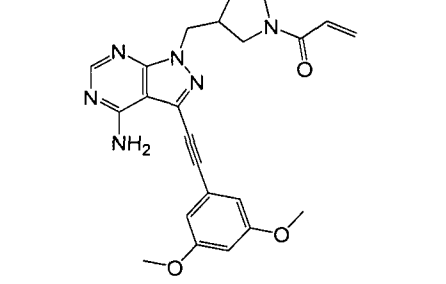
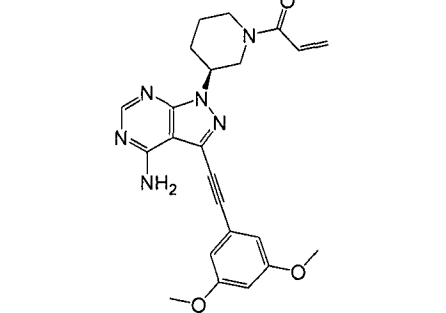
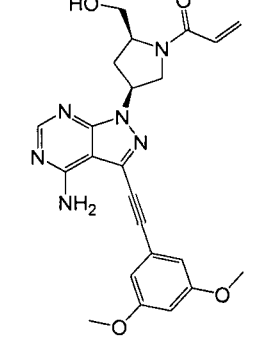
25		<p>RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,31 (6H, t, J = 7,1 Hz), 2,14 (6H, s), 3,00-3,05 (2H, m), 4,04 (4H, q, J = 7,1 Hz), 4,27 (1H, dd, J = 10,4, 5,0 Hz), 4,39-4,46 (1H, m), 4,55 (1H, dd, J = 9,3, 5,4 Hz), 4,68-4,76 (1H, m), 5,66-5,75 (1H, m), 6,13-6,20 (1H, m), 6,54-6,69 (2H, m), 6,87- 6,91 (2H, m), 8,25 (1H, s).</p> <p>m/z [M+H]<sup>+</sup> 490,2</p>
26		<p>RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,57-1,92 (2H, m), 2,64- 2,85 (1H, m), 3,10-3,65 (4H, m), 3,72 (6H, s), 4,28-4,35 (2H, m), 5,53-5,59 (1H, m), 5,95-6,06 (1H, m), 6,38-6,55 (2H, m), 6,83-6,86 (2H, m), 8,16-8,19 (1H, m).</p> <p>m/z [M+H]<sup>+</sup> 433,1</p>
27		<p>RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,55-2,32 (4H, m), 2,87- 4,71 (5H, m), 3,78 (6H, m), 5,50-5,75 (1H, m), 6,05-6,20 (1H, m), 6,61 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,65-6,91 (1H, m), 6,91 (2H, d, J = 2,2 Hz), 8,27 (1H, s).</p> <p>m/z [M+H]<sup>+</sup> 433,1</p>

Tabla 8

28		<p>RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,48-2,50 (2H, m), 3,27-4,35 (11H, m), 4,89 (0,5H, t, J = 5,7 Hz), 5,02 (0,5H, t, J = 5,7 Hz), 5,28-5,37 (1H, m), 5,66-5,71 (1H, m), 6,13-6,20 (1H, m), 6,60 (1H, t, J = 2,3 Hz), 6,93 (2H, d, J = 2,3 Hz), 8,26 (1H, s).</p> <p>m/z [M+H]<sup>+</sup> 449,1</p>
----	---	--

(continuación)

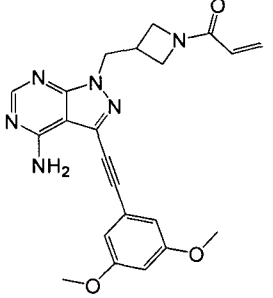
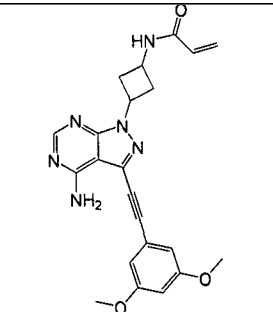
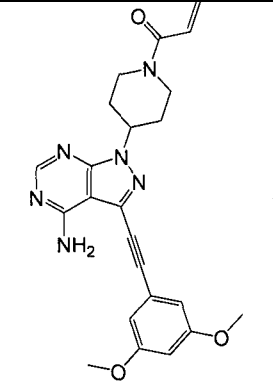
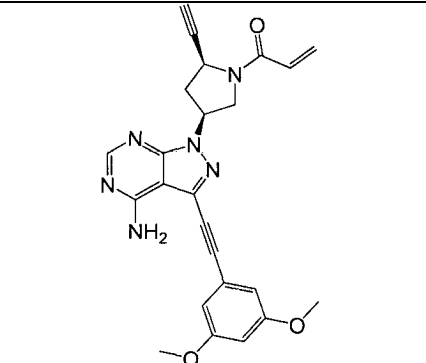
29		<p>RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,20-3,35 (1H, m), 3,81 (6H, s), 3,91- 4,02 (1H, m), 4,14-4,38 (3H, m), 4,58-4,70 (2H, m), 5,66 (1H, d, J = 10,5 Hz), 5,85-6,05 (2H, m), 6,16 (1H, dd, J = 17,0, 10,4 Hz), 6,33 (1H, d, J = 17,1 Hz), 6,54 (1H, s), 6,74 (2H, dd, J = 3,3, 2,6 Hz), 8,35 (1H, s).</p> <p>m/z [M+H]<sup>+</sup> 419,1</p>
30		<p>m/z [M+H]<sup>+</sup> 419,2</p>
31		<p>RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,08-2,10 (2H, m), 2,20-2,30 (4H, m), 2,81-2,98 (1H, m), 3,22-3,40 (1H, m), 3,82 (6H, s), 4,15-4,25 (1H, m), 4,80-4,88 (1H,m) 4,96-5,04 (1H, m), 5,72 (1H, dd, J=10,8, 2,0 Hz), 6,30 (1H, dd, J=16,8, 2,0 Hz), 6,54 (1H, t, J=2,0 Hz), 6,61(1H, dd, J=17,2, 10,8Hz), 6,73 (2H, d, J = 2,4Hz), 8,42 (1H, s)</p> <p>m/z [M+H]<sup>+</sup> 433,2</p>

Tabla 9

32		<p>RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,34-2,42 (1H, m), 2,80-3,10 (2H, m), 3,82 (6H, s), 4,05-4,20 (2H, m), 4,20-4,50 (1H, m), 4,70-4,95 (1H, m), 5,30-5,40 (1H, m), 5,75-5,80 (1H, m), 5,98 (2H, s a), 6,40-6,50 (1H, m), 6,54 (1H, s), 6,70- 6,73 (2H, m), 8,38 (1H, m).</p> <p>m/z [M+H]<sup>+</sup> 443,1</p>
----	---	--

(continuación)

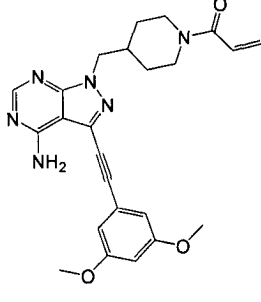
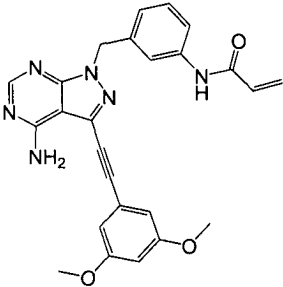
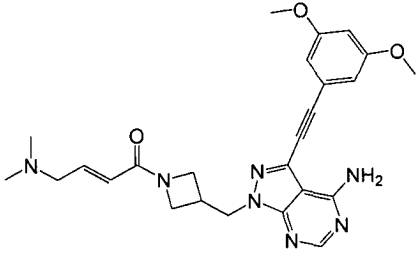
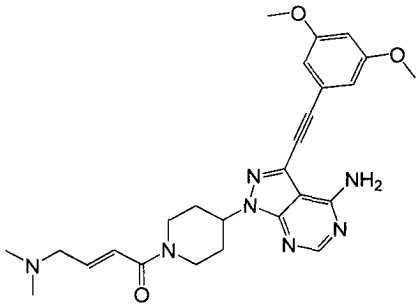
33		m/z [M+H] <sup>+</sup> 447,2
34		RMN 1H (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 3,77 (6H, s), 5,50 (2H, s), 5,72 (1H, dd, J = 10,2, 2,1 Hz), 6,22 (1H, dd, J = 17,1, 2,1 Hz), 6,38 (1H, dd, J = 17,1, 10,2 Hz), 6,59 (1H, t, J = 2,3 Hz), 6,90 (2H, d, J = 2,3 Hz), 7,00 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,29 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,45 (1H, s), 7,63-7,66 (1H, m), 8,28 (1H, s), 10,12 (1H, s). m/z [M+H] <sup>+</sup> 455,2
35		m/z [M+H] <sup>+</sup> 476,2
36		RMN 1H (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2,09 (2H, d, J = 10,7 Hz), 2,29 (8H, m), 2,80-2,98 (1H, m), 3,12 (2H, d, J = 4,9 Hz), 3,19-3,40 (1H, m), 3,81 (6H, s), 4,12-4,32 (1H, m), 4,74-4,90 (1H, m), 4,94-4,96 (1H, m), 5,74-5,85 (2H, m), 6,43-6,55 (2H, m), 6,73 (2H, s), 6,80-6,80 (1H, m), 8,37 (1H, s). m/z [M+H] <sup>+</sup> 490,2

Tabla 10

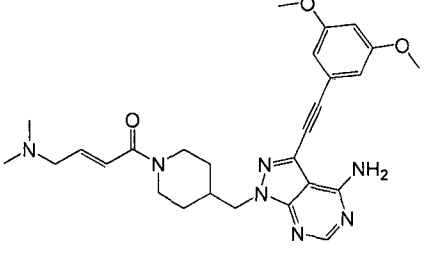
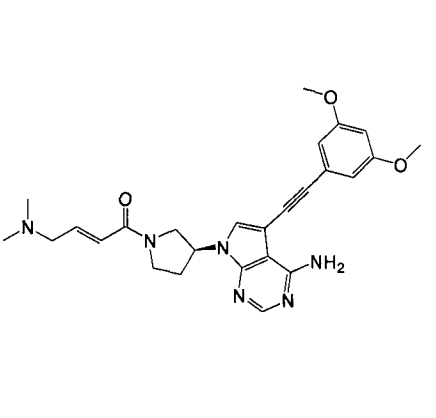
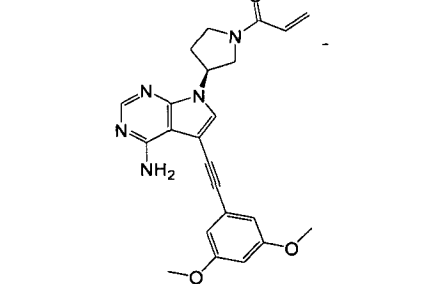
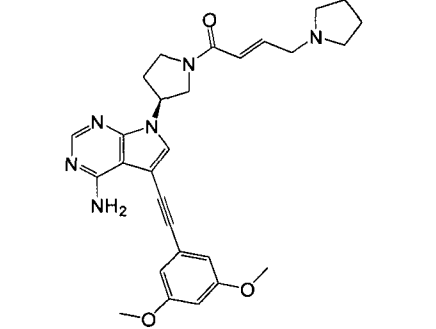
37		m/z [M+H] <sup>+</sup> 504,2
38		<p>RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,13 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,29-2,49 (2H, m), 3,01 (1H, d, J = 6,3 Hz), 3,06 (1H, d, J = 6,3 Hz), 3,40-4,10 (4H, m), 3,76 (6H, m), 5,23-5,37 (1H, m), 6,36 (0.5H, d, J = 15,0 Hz), 6,43 (0.5H, d, J = 15,0 Hz), 6,54 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,60-6,69 (1H, m), 6,74 (2H, d, J = 2,2 Hz), 7,71 (0.5H, s), 7,76 (0.5H, s), 8,16 (1H, t, J = 2,2 Hz).</p> <p>m/z [M+H]<sup>+</sup> 475,1</p>
39		<p>RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,30-2,50 (2H, m), 3,40- 4,15 (4H, m), 3,77 (6H, m), 5,20-5,40 (1H, m), 5,60-5,80 (1H, m), 6,10-6,20 (1H, m), 6,54 (1H, s), 6,54-6,74 (1H, m), 6,74 (2H, s), 7,72 (0.5H, s), 7,76 (0.5H, s), 8,18 (1H, s).</p> <p>m/z [M+H]<sup>+</sup> 418,0</p>
40		<p>RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,62-1,72 (4H, m), 2,28- 2,51 (6H, m), 3,17 (1H, d, J = 5,9 Hz), 3,21 (1H, d, J = 5,9 Hz), 3,52-3,90 (9.5H, m), 4,02-4,12 (0.5H, m), 5,20-5,35 (1H, m), 6,30- 6,45 (1H, m), 6,53 (1H, t, J = 2,4 Hz), 6,60- 6,80 (3H, m), 7,71 (0.5H, s), 7,75 (0.5H, s), 8,17 (0.5H, s), 8,18 (0.5H, m).</p> <p>m/z [M+H]<sup>+</sup> 501,1</p>



Tabla 11

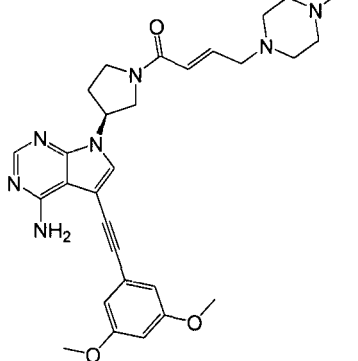
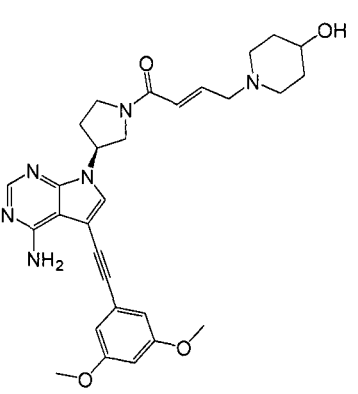
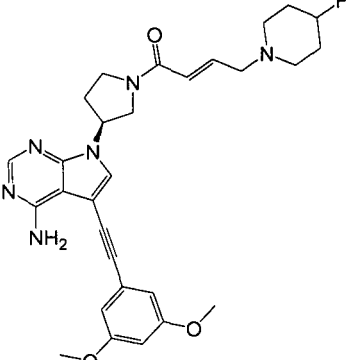
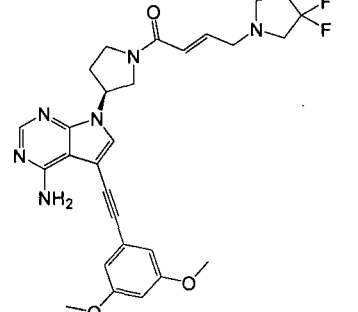
41		<p>RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,15 (1.5H, s), 2,17 (1.5H, s), 2,18-2,42 (10H, m), 3,05 (1H, d, J = 6,2 Hz), 3,10 (1H, d, J = 6,2 Hz), 3,47-3,94 (9.5H, m), 4,02-4,10 (0.5H, m), 5,22-5,38 (1H, m), 6,32-6,45 (1H, m), 6,54 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,57-6,70 (1H, m), 6,74 (2H, d, J = 1,5 Hz), 7,70 (0.5H, s), 7,75 (0.5H, s), 8,14-8,17 (1H, m).</p> <p>m/z [M+H]<sup>+</sup> 530,2</p>
42		<p>RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,32-1,42 (2H, m), 1,60-1,75 (2H, m), 1,95-2,06 (2H, m), 2,29-2,52 (2H, m), 2,60-2,70 (2H, m), 3,04 (1H, d, J = 6,2 Hz), 3,08 (1H, d, J = 6,2 Hz), 3,35-3,94 (10.5H, m), 4,05-4,10 (0.5H, m), 5,23-5,37 (1H, m), 6,34 (0.5H, d, J = 15,4 Hz), 6,41 (0.5H, d, J = 15,4 Hz), 6,53 (1H, t, J = 2,4 Hz), 6,59-6,68 (1H, m), 6,74 (2H, d, J = 1,5 Hz), 7,71 (0.5H, s), 7,75 (0.5H, s), 8,15-8,17 (1H, m).</p> <p>m/z [M+H]<sup>+</sup> 531,1</p>
43		<p>RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,60-1,90 (4H, m), 2,20-2,50 (6H, m), 3,07 (1H, d, J = 6,1 Hz), 3,12 (1H, d, J = 6,1 Hz), 3,52-3,89 (9.5H, m), 4,03-4,10 (0.5H, m), 4,55-4,80 (1H, m), 5,20-5,40 (1H, m), 6,35-6,46 (1H, m), 6,53 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,55-6,70 (1H, m), 6,74 (2H, d, J = 2,2 Hz), 7,71 (0.5H, s), 7,76 (0.5H, s), 8,17 (0.5H, s), 8,18 (0.5H, m).</p> <p>m/z [M+H]<sup>-</sup> 533,1</p>

Tabla 12

44		<p>RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,18-2,54 (2H, m), (2,66-2,93 (4H, m), 3,18-3,24 (2H, m), 3,65-3,93 (9.5H, m), 4,04-4,10 (0.5H, m), 5,24-5,38 (1H, m), 6,35-6,50 (1H, m), 6,53 (3H, t, J = 2,2 Hz), 6,59-6,69 (1H, m), 6,74 (2H, d, J = 2,2 Hz), 7,71 (0.5H, s), 7,76 (0.5H, s), 8,17 (0.5H, s), 8,18 (0.5H, m).</p> <p>m/z [M+H]<sup>+</sup> 537,1</p>
----	---	---

(continuación)

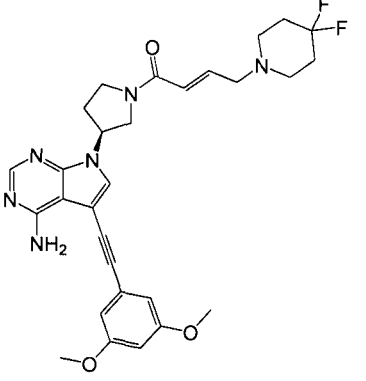
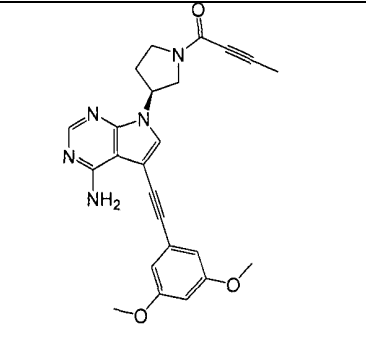
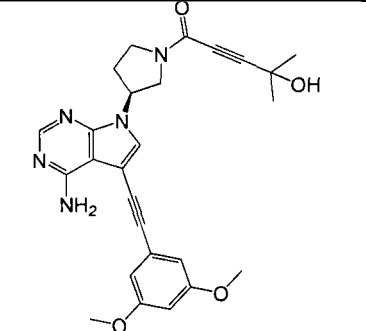
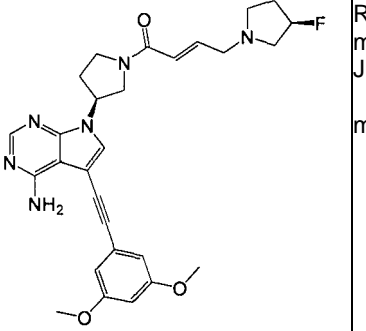
45		<p>RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,88-2,02 (4H, m), 2,42-2,54 (6H, m), 3,15 (1H, d, J = 6,1 Hz), 3,20 (1H, d, J = 6,1 Hz), 3,49-3,92 (9.5H, m), 4,05-4,10 (0.5H, m), 5,22-5,38 (1H, m), 6,38-6,48 (1H, m), 6,54 (1H, t, J = 2,4 Hz), 6,60-6,70 (1H, m), 6,74 (2H, d, J = 2,4 Hz), 7,71 (0.5H, s), 7,76 (0.5H, s), 8,17 (0.5H, s), 8,18 (0.5H, m).</p> <p>m/z [M+H]<sup>+</sup> 551,1</p>
46		<p>RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,97 (1.5H, s), 2,04 (1.5H, s), 2,37-2,43 (2H, m), 2,97-3,89 (9.5H, m), 4,05- 4,12 (0.5H, m), 5,25-5,35 (1H, m), 6,54 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,74 (2H, d, J = 2,4 Hz), 7,74 (0.5H, s), 7,76 (0.5H, s), 8,16 (0.5H, s), 8,17 (0.5H, s).</p> <p>m/z [M+H]<sup>+</sup> 430,1</p>
47		<p>RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,30 (3H, s), 1,37 (3H, s), 2,30-2,50 (2H, s), 3,06-4,10 (4H, m), 3,70 (6H, s), 5,20-5,35 (1H, m), 5,56 (0.5H, s), 5,64 (0.5H, s), 6,47 (1H, s), 6,68 (2H, d, J = 2,2 Hz), 7,70 (0.5H, s), 7,73 (0.5H, s), 8, 8,10 (0.5H, s), 8,11 (0.5H, m).</p> <p>m/z [M+H]<sup>+</sup> 474,4</p>

Tabla 13

48		<p>RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,76-2,85 (8H, m), 3,16-4,08 (12H, m), 5,05-5,38 (2H, m), 6,35-6,48 (1H, m), 6,53 (1H, t, J = 2,3 Hz), 6,62-6,72 (1H, m), 6,74 (2H, d, J = 2,3 Hz), 7,71 (0.5H, s), 7,76 (0.5H, s), 8,17 (0.5H, s), 8,18 (0.5H, m).</p> <p>m/z [M+H]<sup>+</sup> 519,1</p>
----	---	--

(continuación)

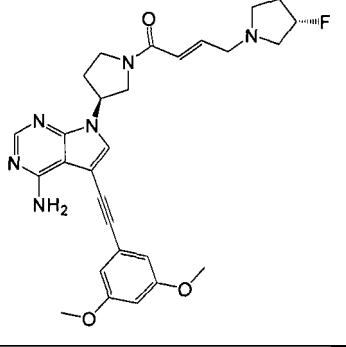
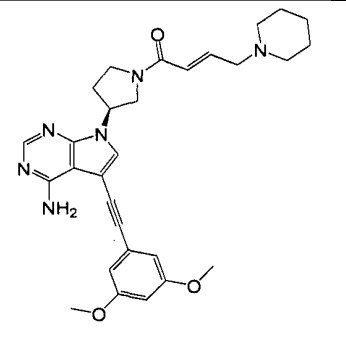
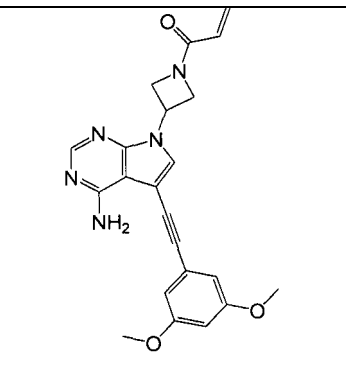
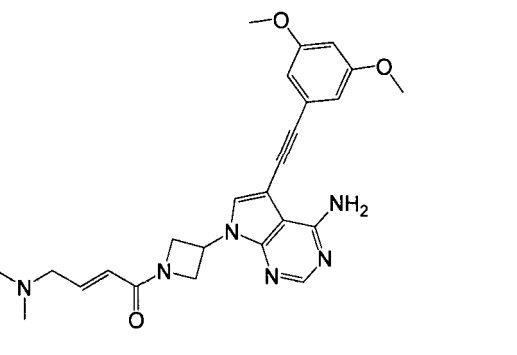
49		<p>RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,76-2,85 (8H, m), 3,16-4,08 (12H, m), 5,05-5,38 (2H, m), 6,35-6,48 (1H, m), 6,53 (1H, t, J = 2,3 Hz), 6,62-6,72 (1H, m), 6,74 (2H, d, J = 2,3 Hz), 7,71 (0,5H, s), 7,76 (0,5H, s), 8,17 (0,5H, s), 8,18 (0,5H, m).</p> <p>m/z [M+H]<sup>+</sup> 519,1</p>
50		<p>RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,20-1,50 (6H, m), 2,19-2,43 (6H, m), 2,96 (1H, d, J = 6,2 Hz), 3,00 (1H, d, J = 5,5 Hz), 3,31-4,02 (4H, m), 3,73 (6H, s), 5,15-5,30 (1H, m), 6,31 (1H, dd, J = 28,7, 15,0 Hz), 6,47 (1H, d, J = 2,1 Hz), 6,50-6,65 (1H, m), 6,66 (2H, d, J = 2,1 Hz), 7,63 (0,5H, s), 7,68 (0,5H, s), 8,10 (1H, s).</p> <p>m/z [M+H]<sup>+</sup> 515,1</p>
51		<p>RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,76 (6H, s), 4,20-4,27 (1H, m), 4,30-4,39 (1H, m), 4,50-4,60 (1H, m), 4,62-4,68 (1H, m), 5,50-5,60 (1H, m), 5,64 (1H, dd, J = 10,3, 2,3 Hz), 6,08 (1H, dd, J = 16,9, 2,3 Hz), 6,29 (1H, dd, J = 16,9, 10,3 Hz), 6,47 (1H, t, J = 2,1 Hz), 6,67 (2H, d, J = 2,1 Hz), 7,98 (1H, s), 8,09 (1, s).</p> <p>m/z [M+H]<sup>+</sup> 404,0</p>

Tabla 14

52		<p>RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,72 (6H, s), 3,76 (6H, s), 3,84 (2H, d, J = 6,8 Hz), 4,30-4,35 (1H, m), 4,44 (1H, t, J = 9,5 Hz), 4,60-4,75 (2H, m), 5,50-5,60 (1H, m), 6,42 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,54 (1H, t, J = 2,4 Hz), 6,59-6,67 (1H, m), 6,73 (2H, d, J = 2,4 Hz), 8,03 (1H, s), 8,15 (1H, s).</p> <p>m/z [M+H]<sup>+</sup> 461,1</p>
----	---	---

(continuación)

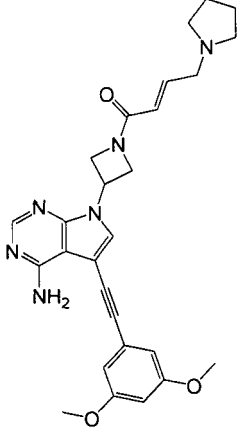
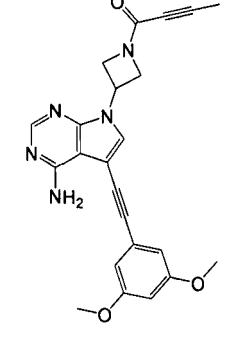
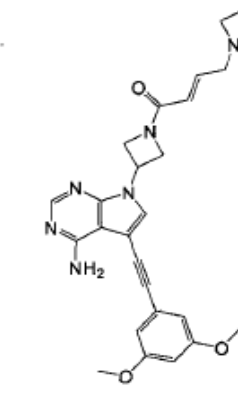
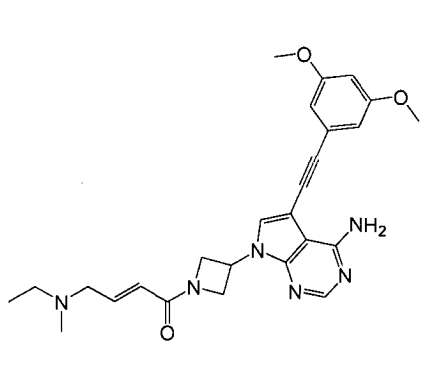
53		<p>RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,69 (4H, s a), 2,35-2,55 (4H, m), 3,22 (2H, s a), 3,76 (6H, s), 4,25-4,45 (2H, m), 4,55-4,75 (2H, m), 5,49-5,59 (1H, t, m), 6,15 (1H, d, J = 15,5 Hz), 6,54 (1H, t, J = 2,3 Hz), 6,66 (1H, dt, J = 15,5, 6,0 Hz), 6,74 (2H, d, J = 2,3 Hz), 8,05 (1H, s), 8,15 (1H, s).</p> <p>m/z [M+H]<sup>+</sup> 487,1</p>
54		<p>RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,01 (3H, s), 3,77 (6H, s), 4,25-4,41 (1H, m), 4,38 (1H, t, J = 9,3 Hz), 4,52-4,63 (2H, m), 5,52-5,57 (1H, m), 6,54 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,74 (2H, d, J = 2,2 Hz), 8,03 (1H, s), 8,16 (1H, s).</p> <p>m/z [M+H]<sup>+</sup> 416,4</p>
55		<p>RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,94-2,00 (2H, m), 3,11-3,15 (6H, t, J = 7,0 Hz), 3,77 (6H, s), 4,25- 4,28 (1H, m), 4,39 (1H, t, J = 9,3 Hz), 4,58-4,75 (2H, m), 5,50-5,58 (1H, m), 6,07 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,50-6,58 (2H, m), 6,74 (2H, d, J = 2,6 Hz), 8,05 (1H, s), 8,15 (1H, s).</p> <p>m/z [M+H]<sup>+</sup> 473,1</p>

Tabla 15

56		<p>RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,98 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,13 (3H, s), 2,35 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,10 (2H, d, J = 6,2 Hz), 3,77 (6H, s), 4,24-4,29 (1H, m), 4,40 (1H, t, J = 9,5 Hz), 4,65-4,75 (2H, m), 5,53-5,57 (1H, m), 6,15 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,54 (1H, t, J = 2,5 Hz), 6,64 (1H, dt, J = 15,4, 6,1 Hz), 6,74 (2H, d, J = 2,5 Hz), 8,05 (1H, s), 8,15 (1H, s).</p> <p>m/z [M+H]<sup>+</sup> 475,1</p>
----	---	---

(continuación)

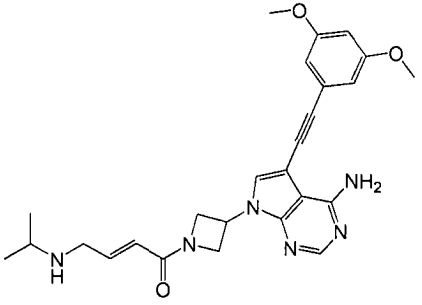
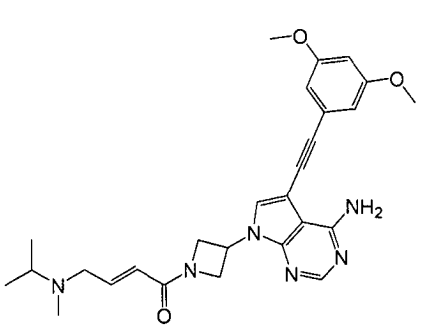
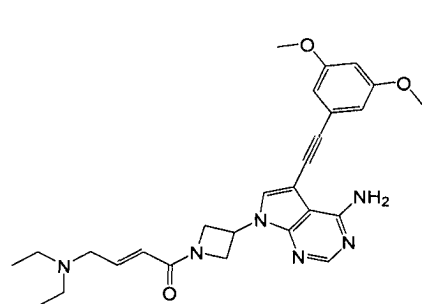
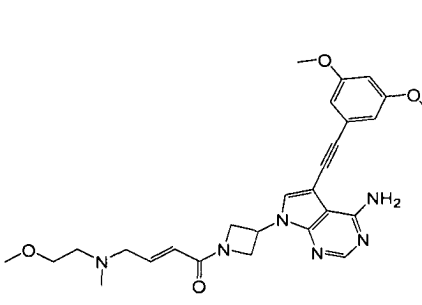
57		<p>RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,95 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,14 (3H, d, J = 6,6 Hz), 3,05-3,15 (1H, m), 3,64 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,77 (6H, s), 4,22- 4,70 (4H, m), 5,50-5,60 (1H, m), 6,25-6,36 (1H, m), 6,52-6,57 (1H, m), 6,63-6,70 (1H, m), 6,73-6,79 (2H, m), 8,02 (0.5H, s), 8,04 (0.5H, s), 8,16 (1H, s).</p> <p>m/z [M+H]<sup>+</sup> 475,1</p>
58		<p>RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,94 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,09 (3H, s), 2,74-2,80 (1H, m), 3,13 (2H, d, J = 5,1 Hz), 3,77 (6H, s), 4,24-4,29 (1H, m), 4,40 (1H, t, J = 9,2 Hz), 4,63-4,72 (1H, m), 5,53-5,57 (1H, m), 6,15 (1H, d, J = 15,3 Hz), 6,54 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,62 (2H, dt, J = 15,3, 6,0 Hz), 6,74 (2H, d, J = 2,2 Hz), 8,05 (1H, s), 8,15 (1H, s).</p> <p>m/z [M+H]<sup>+</sup> 489,2</p>

Tabla 16

59		<p>RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,95 (6H, t, J = 7,1 Hz), 2,45 (4H, q, J = 7,1 Hz), 3,18 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,76 (6H, s), 4,25-4,29 (1H, m), 4,40 (1H, t, J = 9,5 Hz), 4,57-4,59 (1H, m), 4,68 (1H, t, J = 8,8 Hz), 5,52-5,70 (1H, m), 6,17 (1H, d, J = 15,0 Hz), 6,53-6,56 (1H, m), 6,66 (1H, dt, J = 15,0, 6,1 Hz), 6,74-6,75 (2H, m), 8,06 (1H, s), 8,15 (1H, s).</p> <p>m/z [M+H]<sup>+</sup> 489,2</p>
60		<p>RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,18 (3H, s), 3,15 (2H, d, J = 5,5 Hz), 3,22 (3H, s), 3,77 (6H, s), 4,25-4,30 (1H, m), 4,40 (1H, t, J = 9,7 Hz), 4,55-4,75 (2H, m), 5,51-5,59 (1H, m), 6,17 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,54 (1H, t, J = 2,4 Hz), 6,63 (1H, dt, J = 15,4, 6,0 Hz), 6,74 (2H, d, J = 2,4 Hz), 8,05 (1H, s), 8,15 (1H, s).</p> <p>m/z [M+H]<sup>+</sup> 505,1</p>

(continuación)

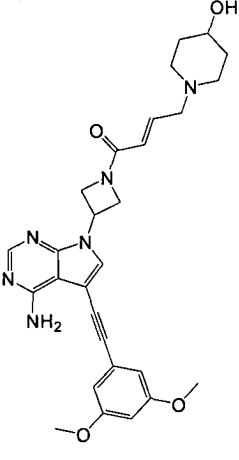
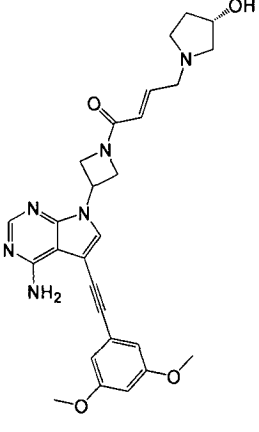
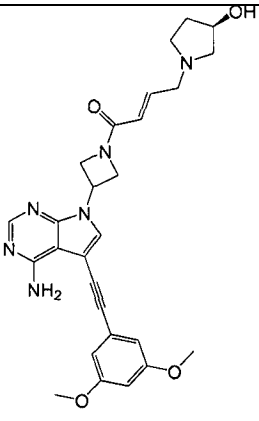
61		<p>RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,30-1,42 (2H, m), 1,65- 1,75 (2H, m), 2,03 (2H, t, J = 10,3 Hz), 2,62-2,70 (2H, m), 3,06 (2H, d, J = 5,1 Hz), 3,77 (6H, s), 4,22-4,30 (1H, m), 4,40 (1H, t, J = 9,2 Hz), 4,55-4,72 (2H, m), 5,52-5,58 (1H, m), 6,13 (1H, d, J = 15,0 Hz), 6,54 (1H, t, J = 2,3 Hz), 6,58-6,65 (1H, m), 6,74 (2H, d, J = 2,3 Hz), 8,06 (1H, s), 8,15 (1H, s).</p> <p>m/z [M+H]<sup>+</sup> 517,1</p>
----	---	--

Tabla 17

62		<p>RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,48-1,58 (1H, m), 1,92- 2,00 (1H, m), 2,31-2,71 (4H, m), 3,19 (2H, s a), 3,77 (6H, s), 4,15-4,30 (2H, m), 4,35-4,44 (1H, m), 4,55-4,72 (2H, m), 5,50-5,60 (1H, m), 6,15 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,54 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,60-6,70 (1H, m), 6,75 (2H, d, J = 2,2 Hz), 8,05 (1H, s), 8,15 (1H, d, J = 1,8 Hz).</p> <p>m/z [M+H]<sup>+</sup> 503,1</p>
63		<p>RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,48-1,58 (1H, m), 1,92- 2,00 (1H, m), 2,31-2,71 (4H, m), 3,19 (2H, s a), 3,77 (6H, s), 4,15-4,30 (2H, m), 4,35-4,44 (1H, m), 4,55-4,72 (2H, m), 5,50-5,60 (1H, m), 6,15 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,54 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,60-6,70 (1H, m), 6,75 (2H, d, J = 2,2 Hz), 8,05 (1H, s), 8,15 (1H, d, J = 1,8 Hz).</p> <p>m/z [M+H]<sup>+</sup> 503,1</p>

(continuación)

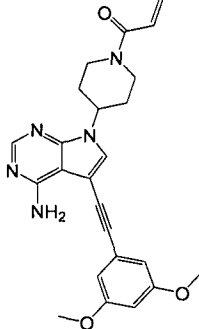
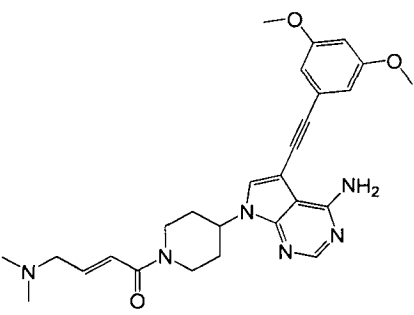
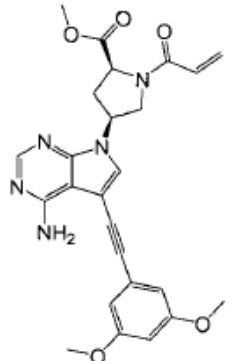
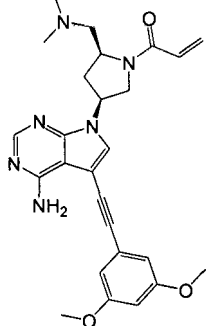
64		<p>RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,67-2,22 (4H, m), 2,71-2,95 (1H, m), 3,19-3,35 (1H, m), 3,81 (6H, s), 4,09-4,25 (1H, m), 4,83-4,95 (2H, m), 5,61-5,78 (3H, m), 6,28-6,68 (5H, m), 7,24 (1H, s), 8,31 (1H, s).</p> <p>m/z [M+H]<sup>+</sup> 432,2</p>
65		<p>RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,65-2,00 (4H, m), 2,29 (6H, s), 2,77-2,92 (1H, m), 3,12 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,22-3,38 (1H, m), 3,81 (6H, s), 4,14-4,30 (1H, m), 4,85-4,97 (2H, m), 5,66 (2H, s a), 6,44-6,55 (2H, m), 6,65 (2H, d, J = 2,2 Hz), 6,84-6,95 (1H, m), 7,24 (1H, s), 8,31 (1H, s).</p> <p>m/z [M+H]<sup>+</sup> 489,2</p>

Tabla 18

66		<p>RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,37-2,48 (1H, m), 2,82-2,93 (1H, m), 3,41-3,52 (1H, m), 3,82 (9H, s), 3,86-3,95 (1H, m), 4,25-4,38 (1H, m), 4,69 (1H, t, J = 8,3 Hz), 5,43-5,56 (1H, m), 5,65-5,83 (2H, m), 6,36-6,50 (3H, m), 6,65 (2H, d, J = 2,0 Hz), 7,37 (1H, s), 8,30 (1H, s).</p> <p>m/z [M+H]<sup>+</sup> 476,2</p>
67		<p>m/z [M+H]<sup>+</sup> 475,2</p>

(continuación)

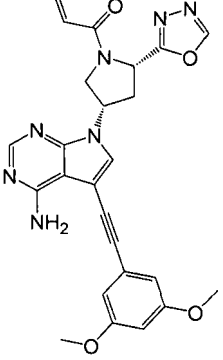
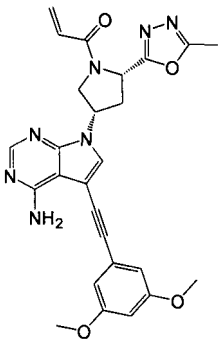
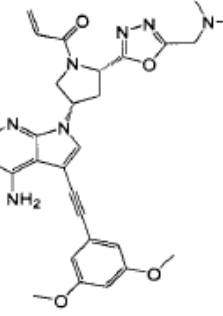
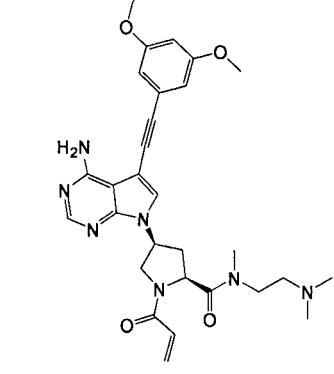
68		<p>RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,75-2,95 (1H, m), 2,99-3,15 (1H, m), 3,82 (6H, s), 4,00 (1H, t, J = 9,8 Hz), 4,32-4,50 (1H, m), 5,44-5,85 (5H, m), 6,44 (2H, d, J = 5,9 Hz), 6,49 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,66 (2H, d, J = 2,2 Hz), 7,44 (1H, s a), 8,30 (1H, s), 8,40 (1H, s).</p> <p>m/z [M+H]<sup>+</sup> 486,1</p>
69		<p>m/z [M+H]<sup>+</sup> 500,2</p>
70		<p>RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,36 (6H, s a), 2,69-2,90 (1H, m), 2,94-3,10 (1H, m), 3,69-3,80 (2H, m), 3,82 (6H, s), 3,92-4,05 (1H, m), 4,32-4,47 (1H, m), 5,39-5,83 (5H, m), 6,35-6,47 (2H, m), 6,49 (1H, t, J = 2,1 Hz), 6,65 (2H, d, J = 2,2 Hz), 7,44 (1H, s a), 8,30 (1H, s).</p> <p>m/z [M+H]<sup>+</sup> 543,2</p>

Tabla 19

71		<p>RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,30 (6H, d, J = 7,6 Hz), 2,35-2,68 (3H, m), 2,77-2,92 (1H, m), 3,14 (3H, d, J = 79,5 Hz), 3,31-3,47 (1H, m), 3,69-3,81 (1H, m), 3,82 (6H, s), 3,95 (2H, q, J = 9,9 Hz), 4,35 (1H, t, J = 8,9 Hz), 5,08 (1H, t, J = 7,3 Hz), 5,50-5,79 (4H, m), 6,37-6,52 (3H, m), 6,65 (2H, t, J = 2,2 Hz), 7,59 (1H, d, J = 28,0 Hz), 8,30 (1H, s).</p> <p>m/z [M+H]<sup>+</sup> 546,3</p>
----	---	--



(continuación)

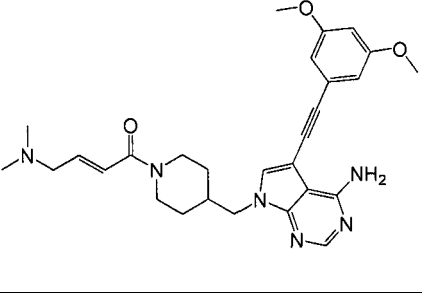
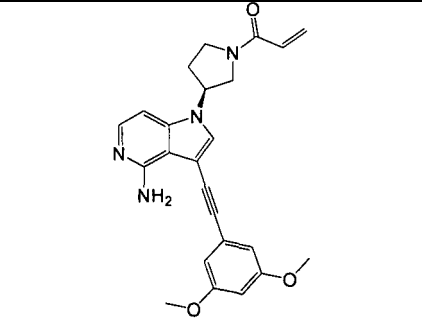
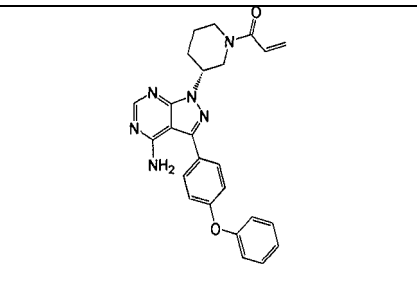
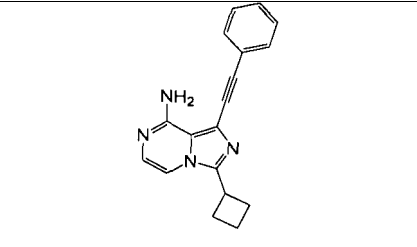
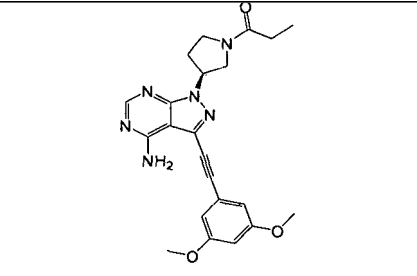
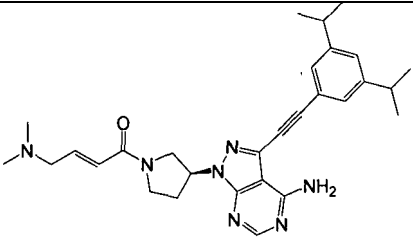
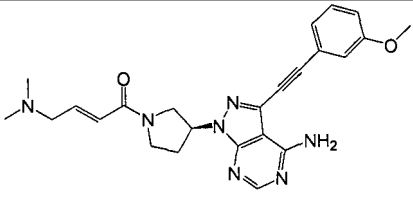
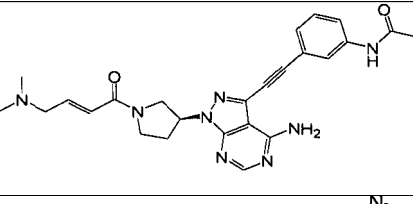
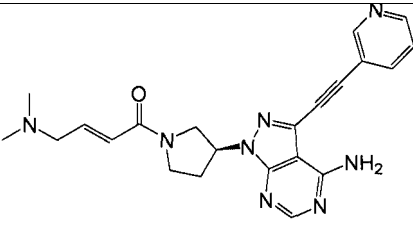
72		m/z [M+H] <sup>+</sup> 503,3
73		RMN 1H (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 2,21-2,44 (2H, m), 3,34- 3,87 (9.5H, m), 4,00-4,10 (0.5H, m), 5,02- 5,18 (1H, m), 5,58-5,68 (1H, m), 5,88 (2H, s a), 6,05-6,18 (1H, m), 6,45-6,65 (4H, m), 6,82-6,88 (1H, m), 7,60-7,63 (2H, m). m/z [M+H] <sup>+</sup> 417,5

Tabla 20

Ej. Comp	Fórmula estructural	Propiedades físicas
1		m/z [M+H] <sup>+</sup> 441,2
2		m/z [M+H] <sup>+</sup> 289,1
3		m/z [M+H] <sup>+</sup> 421,2

(continuación)

Ej. Comp	Fórmula estructural	Propiedades físicas
4		m/z [M+H] <sup>+</sup> 500,3
5		m/z [M+H] <sup>+</sup> 446,2
6		m/z [M+H] <sup>+</sup> 473,2
7		m/z [M+H] <sup>+</sup> 417,2

## Ejemplo de ensayo 1

Medición del efecto inhibitor sobre la actividad de la quinasa FGFR2

5

Cuando se ajustaron las condiciones para medir el efecto inhibitor de los compuestos sobre la actividad de la quinasa FGFR2, se usó FL-Péptido 22 (Caliper Life Sciences, Inc.) como sustrato. La proteína FGFR2 humana recombinante purificada usada en el ensayo se adquirió de Cama Biosciences, Inc. En la medición del efecto inhibitor de los compuestos, en primer lugar, un compuesto de ensayo se diluyó gradualmente con dimetilsulfóxido (DMSO) a una concentración que era 20 veces mayor que la concentración final. A continuación, la proteína FGFR2 humana purificada, FL-Péptido 22 (concentración final: 1,5 µM), cloruro de magnesio (concentración final: 5 mM), ATP (concentración final: 75 µM), y la solución en DMSO del compuesto de ensayo (concentración final de DMSO: 5 %) se añadieron a un tampón de reacción (Tris-HCl 15 mM pH 7,5, Tween-20 al 0,01%, DTT 2 mM), y la mezcla se incubó a 25 °C durante 120 minutos para llevar a cabo la reacción de la quinasa. EDTA (concentración final: 30 mM) diluido con un tampón de separación (Caliper Life Sciences, Inc.) se añadió a lo anterior para finalizar la reacción de la quinasa. Finalmente, usando un sistema LabChip (marca comercial registrada) 3000 (Caliper Life Sciences, Inc.; longitud de onda de excitación: 488 nm, longitud de onda de detección: 530 nm), se separaron los péptidos fosforilados y los péptidos no fosforilados, y se midió la cantidad de cada péptido. Se determinó el nivel de fosforilación a partir de la relación cuantitativa. La concentración del compuesto a la que se inhibió la fosforilación en un 50% se definió como el valor de la  $CI_{50}$  (nM). La Tabla 21 muestra los resultados.

Los resultados demostraron que todos los compuestos de la presente invención, representados por los compuestos de ensayo, que tenían un grupo dialcoxi benceno etinilo y una estructura parcial de amida  $\alpha,\beta$ -insaturada, presentaron un elevado efecto inhibitor de FGFR2. Por el contrario, los compuestos de los Ejemplos de referencia, que no tenían un grupo dialcoxi benceno etinilo o una estructura parcial de amida  $\alpha,\beta$ -insaturada, mostraron un efecto inhibitor de FGFR2 notablemente menor.

25

Tabla 21

Compuesto de ensayo	Valor de la CI <sub>50</sub> (nM)
Ej. Compuesto 1	2,4
Ej. Compuesto 2	1,1
Ej. Compuesto 5	1,1
Ej. Compuesto 8	6,9
Ej. Compuesto 9	1,1
Ej. Compuesto 10	1,2
Ej. Compuesto 12	2,2
Ej. Compuesto 14	3,8
Ej. Compuesto 15	3,0
Ej. Compuesto 16	3,8
Ej. Compuesto 17	4,1
Ej. Compuesto 18	4,3
Ej. Compuesto 19	2,7
Ej. Compuesto 20	3,3
Ej. Compuesto 22	5,6
Ej. Compuesto 23	6,8
Ej. Compuesto 24	7,2
Ej. Compuesto 28	3,7
Ej. Compuesto 29	9,3
Ej. Compuesto 32	0,4
Ej. Compuesto 38	4,7
Ej. Compuesto 39	0,4
Ej. Compuesto 40	3,2
Ej. Compuesto 42	6,6
Ej. Compuesto 46	4,3
Ej. Compuesto 47	2,0
Ej. Compuesto 48	6,8
Ej. Compuesto 49	7,0
Ej. Compuesto 50	5,8
Ej. Compuesto 51	<0,3
Ej. Compuesto 52	1,0
Ej. Compuesto 53	0,6
Ej. Compuesto 55	2,5
Ej. Compuesto 56	1,5
Ej. Compuesto 57	1,5
Ej. Compuesto 59	1,2
Ej. Compuesto 60	1,5
Ej. Compuesto 61	2,3
Ej. Compuesto 63	1,0
Ej. Compuesto 64	7,9
Ej. Compuesto 65	7,0
Ej. Compuesto 66	<0,3
Ej. Compuesto 68	1,2
Ej. Compuesto 69	8,8
Ej. Compuesto 73	4,9

(continuación)

Compuesto de ensayo	Valor de la CI <sub>50</sub> (nM)
Ej. Ref. Compuesto 1	280
Ej. Ref. Compuesto 2	270
Ej. Ref. Compuesto 3	190
Ej. Ref. Compuesto 4	>10000
Ej. Ref. Compuesto 5	190
Ej. Ref. Compuesto 6	110
Ej. Ref. Compuesto 7	1600

Ejemplo de ensayo 2

Efecto inhibitor del crecimiento celular sobre un línea de células de cáncer gástrico derivada de ser humano con una elevada expresión de FGFR

5 Células OCUM-2MD3 de cáncer gástrico derivadas de ser humano, que expresaban en exceso FGFR2, se subcultivaron diariamente en un medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) que contenía suero de feto de bovino al 10 % (FBS) a una densidad celular no superior al 80 %. Para iniciar un ensayo del efecto inhibitor del crecimiento celular de los compuestos, las células OCUM-2MD3 se suspendieron en el medio DMEM anterior y se sembraron en una placa de fondo plano de 96 pocillos de tal manera que cada pocillo contenía 3.000 células. A 10 continuación, las células se cultivaron en una estufa incubadora que contenía dióxido de carbono gaseoso al 5 % a 37 °C durante un día. El día siguiente, el compuesto de ensayo se diluyó gradualmente con DMSO a una concentración 100 veces mayor que la concentración final. La solución en DMSO del compuesto de ensayo se diluyó con el medio utilizado para el cultivo, y la solución diluida se añadió a cada pocillo de la placa de cultivo de células de tal manera que la concentración final de DMSO fue del 0,5 %. A continuación, las células se cultivaron en una 15 estufa incubadora que contenía dióxido de carbono gaseoso al 5 % a 37 °C durante 72 horas. Se midió el número de células en el momento de la adición del compuesto de ensayo y 72 horas después del cultivo usando un de recuento de células Kit-8 (fabricado por Dojindo Laboratories) de acuerdo con un protocolo recomendado por Dojindo Laboratories. Se añadió el reactivo del kit a cada placa, y se realizó una reacción colorimétrica en una estufa 20 incubadora que contenía dióxido de carbono gaseoso al 5 % a 37 °C durante un tiempo predeterminado. Tras completarse la reacción, la absorbancia se midió a una longitud de onda de 450 nm mediante un lector de microplacas. Se calculó la tasa de inhibición del crecimiento celular mediante la fórmula siguiente, y se determinó la concentración del compuesto de ensayo a la que se inhibió el crecimiento celular en un 50% (IG50 (nM)). La Tabla 22 muestra los resultados.

25 Los resultados demostraron que todos los compuestos de la presente invención, representados por los compuestos de ensayo, mostraron un elevado efecto inhibitor del crecimiento sobre la línea de células OCUM-2MD3 de cáncer gástrico derivada de ser humano.

$$30 \text{ Tasa de inhibición del crecimiento (\%)} = (C-T)/(C-C0) \times 100$$

T: absorbancia del pocillo al cual se añadió el compuesto de ensayo

C: absorbancia del pocillo al cual no se añadió el compuesto de ensayo

C0: absorbancia del pocillo antes de la adición del compuesto

Tabla 22

Compuesto de ensayo	IG <sub>50</sub> (nM)
Ej. Compuesto 2	<4,6
Ej. Compuesto 4	17
Ej. Compuesto 8	5
Ej. Compuesto 12	<4,6
Ej. Compuesto 15	<4,6
Ej. Compuesto 17	4,6
Ej. Compuesto 19	<4,6
Ej. Compuesto 24	13
Ej. Compuesto 25	13
Ej. Compuesto 28	5

(continuación)

Compuesto de ensayo	IG <sub>50</sub> (nM)
Ej. Compuesto 29	20
Ej. Compuesto 32	<4,6
Ej. Compuesto 39	<4,6
Ej. Compuesto 40	7
Ej. Compuesto 64	12
Ej. Compuesto 65	13
Ej. Compuesto 66	<4,6
Ej. Compuesto 68	8
Ej. Compuesto 73	7

Ejemplo de ensayo 3

Medición del efecto inhibitor sobre la actividad de la quinasa FGFR1

5 Cuando se ajustaron las condiciones para medir el efecto inhibitor de los compuestos sobre la actividad de la quinasa FGFR1, se sintetizó un péptido biotinilado (biotina-EEPLYWSFPAKKK) para su uso como sustrato utilizando la secuencia de aminoácidos FL-Péptido 22 (Caliper Life Sciences, Inc.) con biotina. La proteína FGFR1 humana recombinante purificada usada en el ensayo se adquirió de Carna Biosciences, Inc. En la medición del efecto inhibitor de los compuestos, en primer lugar, un compuesto de ensayo se diluyó gradualmente con dimetilsulfóxido (DMSO) a una concentración 20 veces mayor que la de la concentración final. A continuación, la proteína FGFR1 humana purificada, péptido sustrato (concentración final: 250 nM), cloruro de magnesio (concentración final: 5 mM), ATP (concentración final: 190 µM), y la solución en DMSO del compuesto de ensayo (concentración final de DMSO: 5%) se añadieron a un tampón de reacción (Tris-HCl 15 mM pH 7,5, Tween-20 al 0,01%, DTT 2 mM), y la mezcla se incubó a 25 °C durante 120 minutos para llevar a cabo la reacción de la quinasa. Se añadió EDTA a la anterior a una concentración final de 40 mM para finalizar de esta forma la reacción. A continuación, se añadió una solución de detección que contenía anticuerpo PT66 dirigido contra tirosina fosforilada marcado con Eu (PerkinElmer) y SureLight APC-SA (PerkinElmer), y la mezcla resultante se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 2 horas o más. Finalmente, se midió la intensidad de la fluorescencia cuando se irradió una longitud de onda de 337 nm mediante PHERAstar FS (BMG LABTECH) a dos longitudes de onda de 620 nm y 665 nm. La cantidad de la fosforilación se determinó a partir de la relación de intensidad de la fluorescencia de las dos longitudes de ondas. La concentración del compuesto a la que se inhibió la fosforilación en un 50% se definió como el valor de la CI<sub>50</sub> (nM). La Tabla 23 siguiente muestra los resultados.

Ejemplo de ensayo 4

25

Medición del efecto inhibitor sobre la actividad de la quinasa FGFR3

Se midió el efecto inhibitor de los compuestos sobre la actividad de la quinasa FGFR3 de acuerdo con el método del Ejemplo de ensayo 3. La proteína FGFR3 humana recombinante purificada usada en el ensayo se adquirió de Carna Biosciences, Inc. La concentración final de ATP fue 50 µM.

30

La Tabla 23 muestra los resultados.

Ejemplo de ensayo 5

35

Medición del efecto inhibitor sobre la actividad de la quinasa FGFR4

Se midió el efecto inhibitor de los compuestos sobre la actividad de la quinasa FGFR4 de acuerdo con el método del Ejemplo de ensayo 3. La proteína FGFR4 humana recombinante purificada usada en el ensayo se adquirió de Carna Biosciences, Inc. La concentración final de ATP fue 200 µM. La Tabla 23 muestra los resultados.

40

Los resultados de los Ejemplos de ensayo 3 a 5 demostraron que todos los compuestos de la presente invención, representados por el compuesto de ensayo, mostraron un elevado efecto inhibitor sobre FGFR1, FGFR<sub>3</sub>, y FGFR4, y sirvieron como inhibidores pan-FGFR.

45

Tabla 23

Compuesto de ensayo	Valor de la CI <sub>50</sub> (nM)		
	Ejemplo de ensayo 3	Ejemplo de ensayo 4	Ejemplo de ensayo 5
Ej. Compuesto 2	3,6	0,5	3,4
Ej. Compuesto 5	1,4	0,2	0,5
Ej. Compuesto 9	3,2	0,3	4,9
Ej. Compuesto 47	20	0,5	11
Ej. Compuesto 51	1,2	0,1	1,7
Ej. Compuesto 52	2,8	0,7	21
Ej. Compuesto 62	3,1	0,7	19

## Ejemplo de ensayo 6

5 Supresión del aumento de los niveles de fósforo en sangre y reducción de la toxicidad sistémica mediante la administración intermitente

Se asignaron ratas SD hembra (9 después del nacimiento) a seis grupos de tal manera que el promedio de peso corporal de cada grupo era equivalente. El día en el que se llevó a cabo el agrupamiento (n = 3) se tomó como Día 1. El compuesto del Ejemplo 2 se preparó del siguiente modo: 15, 30, y 100 mg/kg/día. El compuesto se administró por vía oral diariamente, y se administró intermitentemente, desde el Día 1 (Tabla 24).

La extracción de sangre (aproximadamente 100 µl/rata) se llevó a cabo en cada grupo en el Día 1, Día 5, Día 9, y Día 15, y se midieron los niveles de fósforo en sangre. La extracción de sangre diaria se llevó a cabo antes de la administración del compuesto de este día. La Fig. 1 muestra los resultados de la medición de los niveles de fósforo en sangre, y la Fig. 2 muestra los niveles relativos de fósforo cuando el nivel de fósforo en sangre del Día 1 se toma como 1. En la Fig. 2, el símbolo \* indica que se observó una diferencia estadísticamente significativa (test de Dunnett, p<0,05) respecto al grupo del control en cada día de medición. Como índice de toxicidad durante el periodo de dosificación, el peso corporal se midió secuencialmente, y se calculó el cambio del peso corporal promedio [BWC (%)] hasta el día de la última evaluación con respecto al peso corporal en el Día 1 mediante la siguiente fórmula (n: día de medición del peso corporal realizada dos veces a la semana; el último día de medición corresponde al Día 15, que es el último día de evaluación). La Fig. 3 muestra los resultados. El símbolo \* indica que se observó una diferencia estadísticamente significativa (test de Dunnett, p<0,05) respecto al grupo del control en el último día de medición de cada grupo.

$$BWC (\%) = [(BW \text{ en el Día } n) - (BW \text{ en el Día } 1)] / (BW \text{ en el Día } 1) \times 100$$

Tabla 24

Grupo	Compuesto	Dosis (mg/kg/día)	Calendario de administración	Día de extracción de sangre	Último día de evaluación
1	Control	-	-	Días 1, 5, 9, 15	Día 15
2	Ej. Compuesto 2	15	Administración diaria (Días 1-14)	Días 1, 5, 9, 15	Día 15
3	Ej. Compuesto 2	30	Administración diaria (Días 1-8)	Días 1, 5, 9	Día 9
4	Ej. Compuesto 2	30	Administración intermitente (Días 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13)	Días 1, 5, 9, 15	Día 15
5	Ej. Compuesto 2	30	Administración intermitente (Días 1, 4, 8, 11)	-	Día 15
6	Ej. Compuesto 2	100	Administración intermitente (Días 1, 4, 8, 11)	Día 15	Día 15

## Ejemplo de ensayo 7

Efecto antitumoral del calendario de administración intermitente en ratas

- 5 Células (OCUM-2MD3) de cáncer gástrico humano se implantaron en el tórax derecho de ratas atómicas macho (6 semanas después del nacimiento). Tras el implante del tumor, se midieron el eje mayor (mm) y el eje menor (mm) del tumor, y se calculó el volumen del tumor (TV). A continuación, se asignaron las ratas a grupos de tal manera que el TV promedio de cada grupo fue equivalente. El día en el que se llevó a cabo el agrupamiento (n = 5) se tomó como Día 0. El compuesto del Ejemplo 2 se preparó del siguiente modo: 3 mg/kg/día, 30 mg/kg/día, y 100 mg/kg/día.
- 10 El compuesto se administró por vía oral diariamente a 3 mg/kg/día, se administró por vía oral en días alternos a 30 mg/kg/día, y se administró por vía oral dos veces a la semana a 100 mg/kg/día, desde el Día 1. El periodo de evaluación se ajustó a 14 días, y el último día de evaluación se ajustó al Día 15.

- 15 Como índice de efectos antitumorales, se midió el TV en el Día 15 en cada grupo, y el volumen relativo del tumor (RTV) con respecto al TV en el Día 0 se calculó mediante la siguiente fórmula para evaluar los efectos antitumorales. La evaluación de los efectos fue del siguiente modo: cuando el promedio del valor del RTV del grupo de administración fue estadísticamente significativo (test de Dunnett,  $p < 0,05$ ) menor que el promedio del valor del RTV del grupo del control, se determinó que hubo efectos antitumorales. La Fig. 4 muestra los resultados. En la figura, el símbolo \* indica que se observó una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo del control.

$$TV \text{ (mm}^3\text{)} = (\text{eje mayor} \times \text{eje menor}^2) / 2$$

$$RTV = (\text{TV en el Día 15}) / (\text{TV en el Día 0})$$

## 25 Ejemplo de ensayo 8

Efecto antitumoral del programa de administración intermitente en ratones

- 30 Células (SNU-16) de cáncer gástrico humano se implantaron en el tórax derecho de ratones atómicos macho (6 semanas después del nacimiento). Tras el implante del tumor, se midieron el eje mayor (mm) y el eje menor (mm) del tumor y se calculó el TV. A continuación, se asignaron los ratones a grupos de tal manera que el TV promedio de cada grupo fue equivalente. El día en el que se llevó a cabo el agrupamiento (n = 6) se tomó como Día 0. El compuesto del Ejemplo 2 se preparó del siguiente modo: 100 mg/kg/día, 350 mg/kg/día, y 700 mg/kg/día. El compuesto se administró por vía oral diariamente a 100 mg/kg/día, se administró por vía oral dos veces a la semana a 350 mg/kg/día, y se administró por vía oral una vez a la semana a 700 mg/kg/día, desde el Día 1. El periodo de evaluación se ajustó a 14 días, y el último día de evaluación se ajustó al Día 15.

- 40 Como índice de efectos antitumorales, se midió el TV en el Día 15 en cada grupo, y se calculó el RTV con respecto al TV en el Día 01 para evaluar los efectos antitumorales. La evaluación de los efectos fue del siguiente modo: cuando el promedio del valor del RTV del grupo de administración fue estadísticamente significativo (test de Dunnett,  $p < 0,05$ ) menor que el promedio del valor del RTV del grupo del control, se determinó que hubo efectos antitumorales. La Fig. 5 muestra los resultados. En la figura, el símbolo \* indica que se observó una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo del control.

- 45 Como índice de toxicidad durante el periodo de dosificación, se midió BW (g) con el tiempo, y BWC (%) hasta que se calculó el día de la última evaluación con respecto al peso corporal en el Día 01. La Fig. 6 muestra los resultados. El símbolo \* indica que se observó una diferencia estadísticamente significativa (test de Dunnett,  $p < 0,05$ ) entre el grupo del control en el último día de medición.

50 Discusión

- Como resulta evidente a partir de las Figs. 1 y 2, con respecto al cambio del nivel del fósforo en sangre tras la administración del compuesto del Ejemplo 2, los niveles de fósforo en sangre en el grupo de administración diaria de 15-mg/kg/día y del grupo de administración diaria de 30-mg/kg/día aumentaron aproximadamente 1,3 veces y 1,7 veces, respectivamente, más alto que el nivel de fósforo en sangre antes de la administración inicial en el Día 1. Estos niveles se mantuvieron hasta el último día de evaluación. Por el contrario, los niveles de fósforo en sangre para el grupo de administración intermitente de 30-mg/kg/día (administración en días alternos) fueron comparables con el nivel de fósforo en sangre antes de la administración inicial. No se observó aumento en los niveles mínimos. Aunque en el grupo de administración intermitente de 100-mg/kg/día (dos veces a la semana) no se midió el nivel de fósforo en sangre antes de la administración inicial, el nivel del fósforo en sangre en el último día de evaluación (Día 15) fue equivalente al del grupo del control. Se sugirió que no continuaba el aumento en los niveles constantes. Esto sugirió que se evitó un aumento continuo en los niveles de fósforo en sangre mediante la administración intermitente, en lugar de mediante la administración diaria.

- 65 La Fig. 3 muestra los cambios en el peso corporal en este caso. En lo que respecta a la influencia de la administración del compuesto en el peso corporal., se suprimió la ganancia en el peso corporal en el grupo de

administración diaria de 15 mg/kg/día del día 14, y se observó pérdida de peso corporal en el grupo de administración diaria de 30 mg/kg/día del día 8. Por otro lado, se observó ganancia de peso corporal en todos los grupos de administración intermitentes, similar al grupo de control. Esto demostró que la administración intermitente tuvo menos influencia sobre el peso corporal que la administración diaria.

5 La Fig. 4 muestra los efectos antitumorales del compuesto de Ejemplo 2 administrado intermitentemente a ratas. Se eliminó el tumor en todos los animales durante el periodo de evaluación en todos los grupos de administración del compuesto de ensayo. Se mostró que la administración intermitente podría presentar efectos antitumorales equivalentes a aquellos de la administración diaria.

10 La Fig. 5 muestra los efectos antitumorales del compuesto de Ejemplo 2 administrado intermitentemente a ratones. En comparación con el grupo del control, se observaron efectos antitumorales más significativos en el grupo de administración diaria de 100 mg/kg/día y el grupo de administración intermitente de 350 mg/kg/día (dos veces a la semana). No se observaron efectos antitumorales significativos en el grupo de administración intermitente de 700 mg/kg/día (una vez a la semana). Adicionalmente, cuando se compararon los efectos antitumorales entre el grupo de administración intermitente de 350 mg/kg/día (dos veces a la semana) y el grupo de administración diaria de 100 mg/kg/día (test de la t de Student), no se observó diferencia significativa entre los dos grupos, mostrando que los efectos antitumorales de estos grupos fueron equivalentes.

15 20 La Fig. 6 muestra los cambios en el peso corporal en este caso. En lo que respecta a la influencia de la administración del compuesto en el peso corporal, se observó pérdida de peso corporal en el grupo de administración diaria de 100 mg/kg/día, y un caso murió. Por otro lado, el grupo de administración intermitente de 350 mg/kg/día (dos veces a la semana) y el grupo de administración intermitente de 700 mg/kg/día (una vez a la semana) mostró cambios en el peso corporal similares a los del grupo del control. Estos resultados demostraron que entre los grupos de administración intermitente, el grupo de administración oral de 350 mg/kg/día (dos veces a la semana) presentó efectos antitumorales sin supresión de la ganancia de peso corporal.

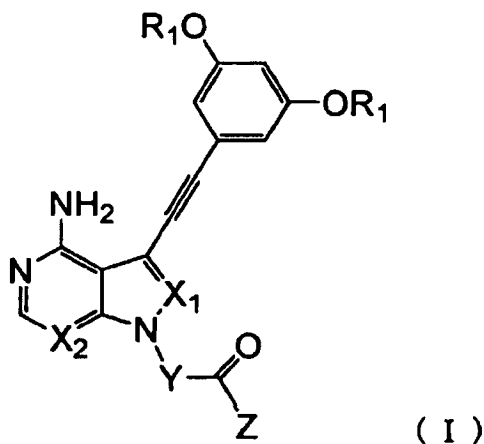
25 30 Los anteriores resultados desvelaron que, mediante la administración a intervalos adecuados, tal como la administración en días alternos o la administración intermitente dos veces a la semana, el compuesto de benceno alquinilo 3,5-disustituido representado por la Fórmula (I) y una sal del mismo redujeron un aumento continuo de niveles de fósforo en sangre y la supresión de la ganancia de peso corporal, y presentaron efectos antitumorales similares a los de la administración diaria. Se espera que el método de administrar un compuesto que tiene una actividad inhibitoria de FGFR se convierta en un método suficientemente útil que presente efectos antitumorales evitando a la vez la toxicidad resultante de la inhibición de FGFR en el tratamiento clínico.

35

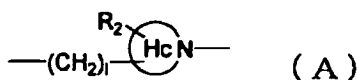


## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de bencenoalquino 3,5-disustituido o una sal del mismo para su uso en el tratamiento de un paciente de cáncer al que se le administra con un calendario de administración de al menos dos veces a la semana y un intervalo de dosificación de al menos un día, estando representado el compuesto específico de bencenoalquino 3,5-disustituido mediante la Fórmula (I):



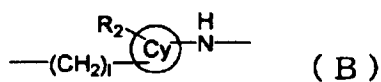
- 10 en la que R<sub>1</sub> es igual o diferente, y cada uno representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;  
X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> independientemente representan N o CH;  
Y es un grupo representado por la Fórmula (A):



- 15 en la que el resto divalente representado por



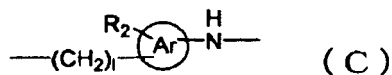
- 20 es un grupo heterocicloalquileo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> que contiene nitrógeno, un grupo representado por la Fórmula (B):



- 25 en la que el resto divalente representado por



- es un grupo cicloalquileo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, o un grupo representado por la Fórmula (C):



- 30 en la que el resto divalente representado por



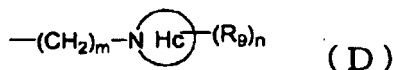
- 35 es un grupo arileno C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>;

R<sub>2</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, -C(=O)OR<sub>x</sub>, -C(=O)N(R<sub>y</sub>) (R<sub>y</sub>), hidroxialquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) amino-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o heteroarilo C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub> que tiene opcionalmente R<sub>3</sub>; y  
R<sub>3</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) amino-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

40

Z es  $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$  o  $-C\equiv C-R_7$ ;

$R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$  son iguales o diferentes, y cada uno representa hidrógeno, halógeno, alquilo  $C_1-C_6$  que tiene opcionalmente  $R_8$ , o un grupo representado por la Fórmula (D):



5

en la que el resto monovalente representado por



10

es un grupo heterocicloalquilo  $C_3-C_{10}$  que contiene nitrógeno,

$R_7$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  o hidroxialquilo  $C_1-C_6$ ;

$R_8$  es  $-OR_x$  o  $-N(R_x)(R_y)$ ;

15

$R_9$  es alquilo  $C_1-C_6$ , halógeno u  $-OR_x$ ;

$R_x$  y  $R_y$  son iguales o diferentes, y cada uno representa hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , di(alquilo  $C_1-C_6$ )amino-alquilo  $C_1-C_6$ , o alcoxi  $C_1-C_6$ -alquilo  $C_1-C_6$ ;

l es un número entero de 0 a 3;

m es un número entero de 1 a 3; y

20

n es un número entero de 0 a 2.

2. El compuesto o una sal del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de bencenoalquinilo 3,5-disustituido es (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona.

25

3. El compuesto o una sal del mismo para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que el calendario de administración está basado en ciclos de 1 semana, en los que se administran el compuesto de bencenoalquinilo 3,5-disustituido o una sal del mismo al menos dos veces cada de uno a tres días por ciclo, y este ciclo se realiza una vez o se repite dos veces o más.

30

4. El compuesto o una sal del mismo para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el calendario de administración se basa en un ciclo de 14 días, en el que se administran el compuesto de bencenoalquinilo 3,5-disustituido o una sal del mismo de 4 a 7 veces cada de uno a tres días por ciclo, y este ciclo se realiza una vez o se repite dos veces o más.

35

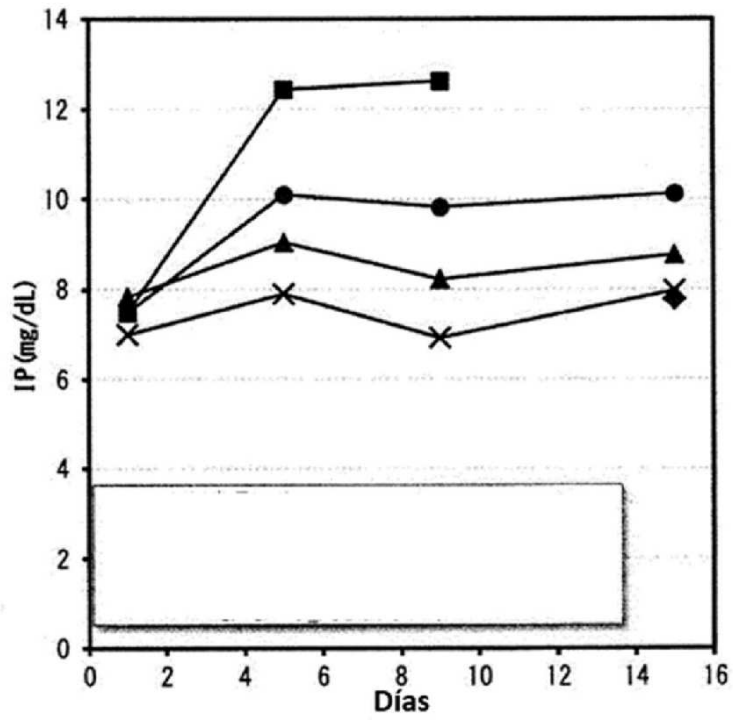
5. El compuesto o una sal del mismo para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el calendario de administración se basa en un ciclo de 14 días, en el que, entre los 14 días incluidos en un ciclo, el Día 1, el Día 4, el Día 8 y el Día 11 se administran (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona o una sal del mismo.

40

6. El compuesto o una sal del mismo para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el calendario de administración se basa en un ciclo de 14 días, en el que, entre los 14 días incluidos en un ciclo, el Día 1, el Día 3, el Día 5, el Día 7, el Día 9, el Día 11 y el Día 13 se administran (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona o una sal del mismo.

45

Fig. 1



- x— Control
- 15 mg/kg/día administración diaria (Días 1-14)
- 30 mg/kg/día administración diaria (Días 1-8)
- ▲— 30 mg/kg/día administración intermitente (Días 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13)
- ◆— 100 mg/kg/día administración intermitente (Días 1, 4, 8, 11)

Fig. 2

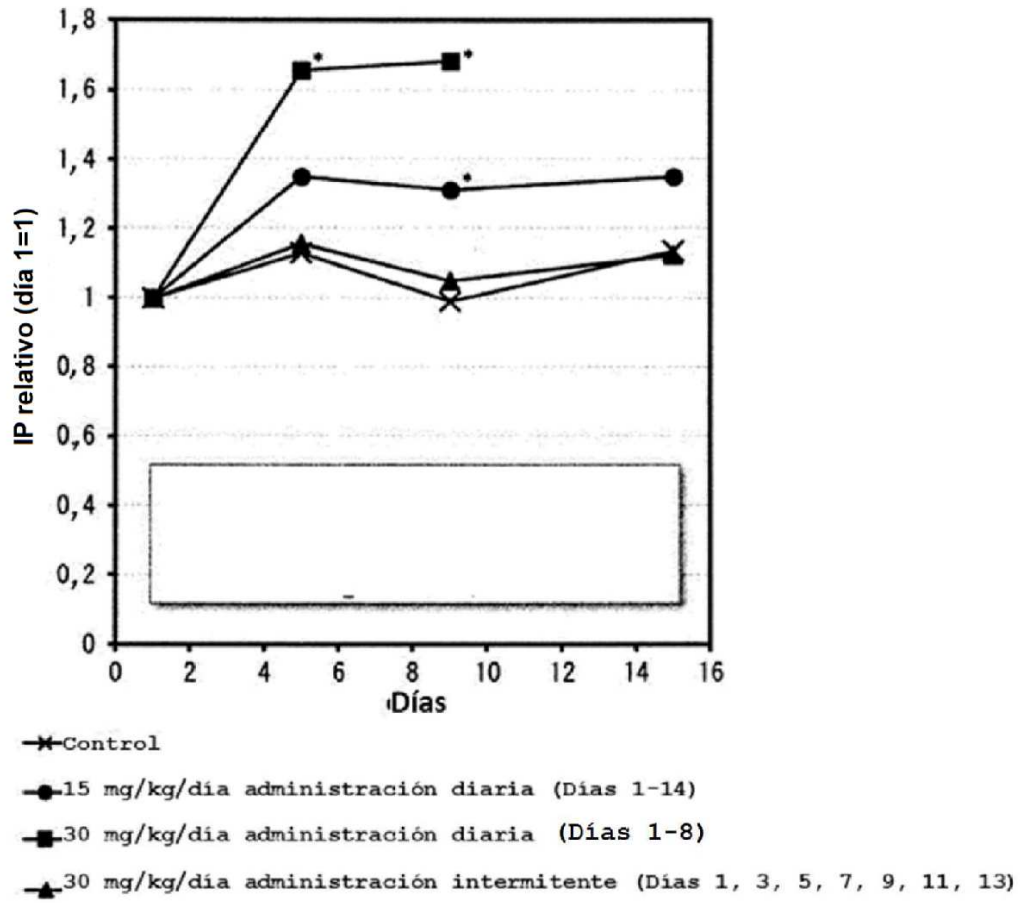
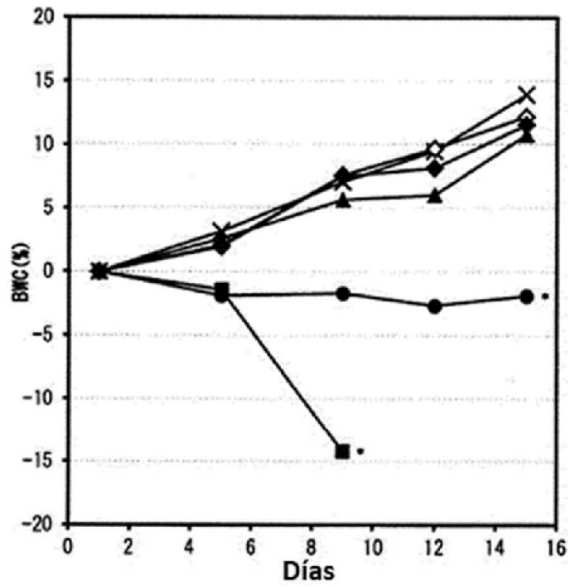
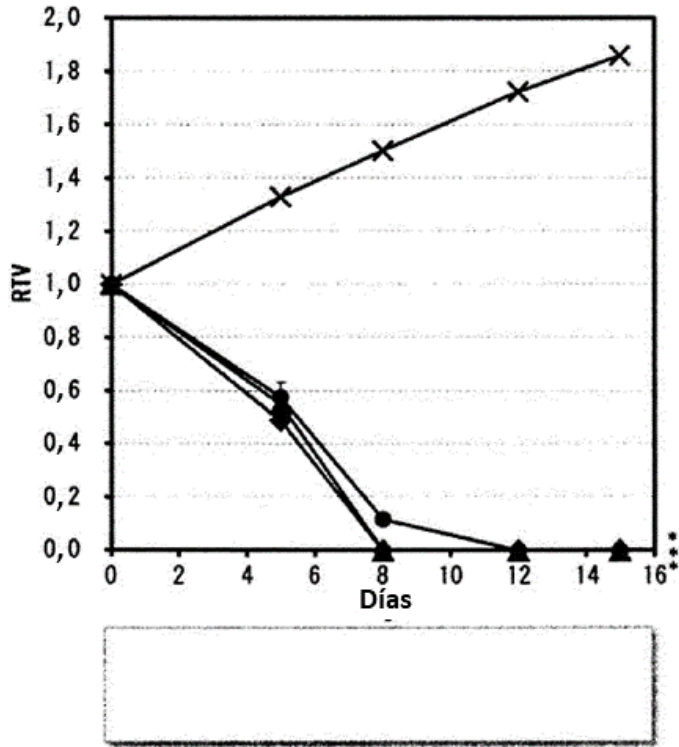


Fig. 3



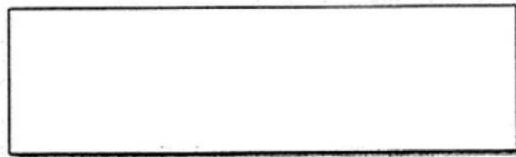
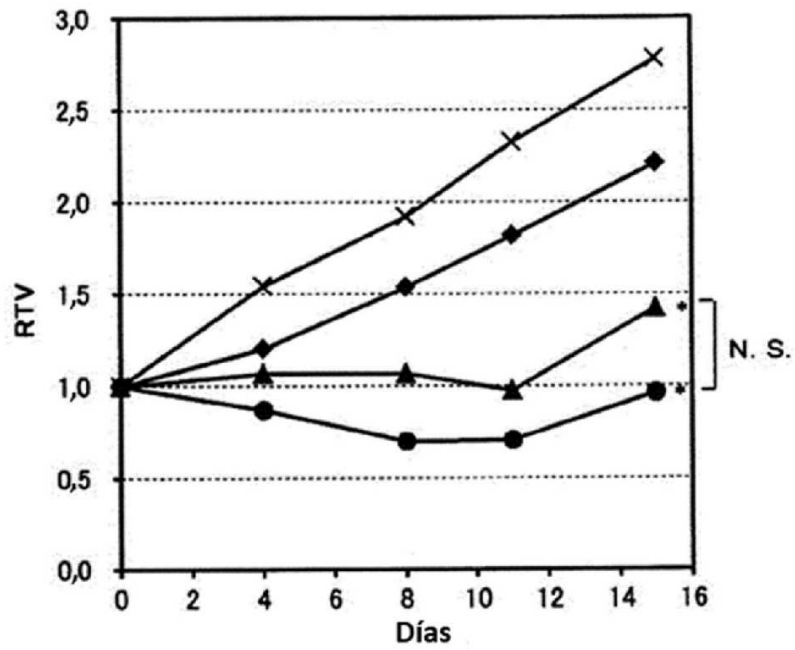
- ✕ Control
- 15 mg/kg/día administración diaria (Días 1-14)
- 30 mg/kg/día administración diaria (Días 1-8)
- ▲ 30 mg/kg/día administración intermitente (Días 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13)
- ◇ 30 mg/kg/día administración intermitente (Días 1, 4, 8, 11)
- ◆ 100 mg/kg/día administración intermitente (Días 1, 4, 8, 11)

Fig. 4



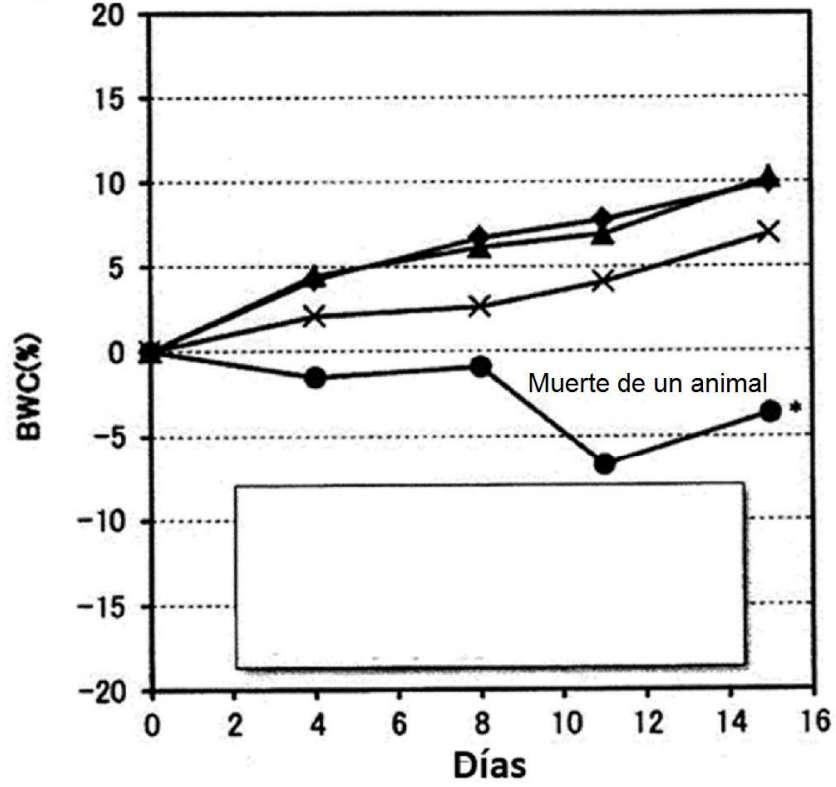
- x— Control
- 3 mg/kg/día administración diaria (Días 1-14)
- ▲— 30 mg/kg/día administración intermitente (Días 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13)
- ◆— 100 mg/kg/día administración intermitente (Días 1, 5, 8, 12)

Fig. 5



- x— Control
- 100 mg/kg/día administración diaria (Días 1-14)
- ▲— 350 mg/kg/día administración intermitente (Días 1, 4, 8, 11)
- ◆— 700 mg/kg/día administración intermitente (Días 1-8)

Fig. 6



—x— Control

—●— 100 mg/kg/día administración diaria (Días 1-14)

—▲— 350 mg/kg/día administración intermitente (Días 1, 4, 8, 11)

—◆— 700 mg/kg/día administración intermitente (Días 1, 8)