

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 775 751**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.02.2017 PCT/JP2017/006672**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.08.2017 WO17146116**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.02.2017 E 17756554 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2020 EP 3269370**

54 Título: **Nuevo compuesto de pirimidina condensada o sal del mismo**

30 Prioridad:

23.02.2016 JP 2016031919

15.07.2016 JP 2016140801

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

28.07.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

MIYAZAKI, ISAO;
SHIMAMURA, TADASHI;
KATO, MASANORI;
FUJITA, HIDENORI y
IGUCHI, SATORU

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 775 751 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

Nuevo compuesto de pirimidina condensada o sal del mismo

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un nuevo compuesto de pirimidina condensada que tiene actividad inhibidora de RET, o una sal del mismo, y a una composición farmacéutica que contiene el compuesto o la sal.

10 **Referencia cruzada a solicitudes de patente relacionadas**

La presente solicitud reivindica prioridad sobre la solicitud de patente japonesa n.º 2016-031919, presentada el 23 de febrero de 2016, y en la solicitud de patente japonesa n.º 2016-140801, presentada el 15 de julio de 2016. La presente invención se refiere a un nuevo compuesto de pirimidina condensada que tiene actividad inhibidora de RET, o una sal del mismo, y a una composición farmacéutica que contiene el compuesto o la sal.

Antecedentes de la técnica

Están presentes *in vivo* diversas proteína quinasa y se sabe que están implicadas en una amplia variedad de regulaciones funcionales. RET es un receptor tirosina quinasa identificado como uno de los protooncogenes. RET se une al factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (GDNF) y al receptor de GDNF para formar un complejo, lo que permite a RET realizar funciones fisiológicas a través de señalización por fosforilación intracelular (bibliografía no de patente 1). Un estudio informa que, en tejidos normales, RET contribuye al desarrollo renal y la neurogénesis durante la vida fetal (bibliografía no de patente 2). Algunos estudios indican que, en los cánceres, tal como el cáncer de pulmón, cáncer de tiroides, cáncer de mama, cáncer de páncreas y cáncer de próstata, la translocación, la mutación y la sobreexpresión de RET potencia su activación para contribuir así al crecimiento celular, la formación de tumores o la infiltración de tejidos (bibliografía no de patente 3, 4, 5, 6, 7 y 8). Además, se sabe que RET es un factor de mal pronóstico de cáncer, como se indica en algunos informes, la translocación de RET y su nivel de activación potenciado también están inversamente correlacionados con el pronóstico de cáncer (bibliografía no de patente 9, 10, 11 y 12).

Por lo tanto, se cree que un inhibidor capaz de inhibir la actividad de RET es útil como agente terapéutico para enfermedades asociadas con rutas de señalización de RET anormalmente potenciadas.

Se espera, por ejemplo, que en los cánceres que implican RET translocado, mutado y sobreexpresado, la administración de un medicamento capaz de inhibir a RET de forma específica suprima selectiva e intensamente la proliferación de células cancerosas y contribuirá al tratamiento, la prolongación de la vida y la mejora en la calidad de vida de los pacientes con cáncer.

Como tales compuestos que tienen actividad inhibidora de RET, se conoce PP1 (bibliografía no de patente 13). En PP1, un grupo p-tolilo está enlazado a una estructura básica de anillo de pirimidina condensado. Se sabe que PP1 presenta una alta actividad inhibidora no solo frente a RET sino también frente a Src (bibliografía no de patente 14), c-Kit, Bcr-Abl (bibliografía no de patente 15 y 16) y otros. Por ejemplo, como efectos secundarios, la inhibición de Src puede conducir a una formación ósea anormalmente potenciada, y la inhibición de Lck puede suprimir a los linfocitos T (bibliografía no de patente 17 y 18). Dado que los inhibidores multiquinasas inhiben no solo a RET sino también a diversas rutas de señalización inhibiendo el crecimiento celular y otras funciones, los inhibidores plantean inquietud sobre diversos posibles efectos secundarios, que puede precisar una reducción de la dosis y/o una interrupción temporal del tratamiento, conduciendo así a una actividad inhibidora de RET insuficiente. Desde el punto de vista de la reducción de efectos secundarios, se han deseado inhibidores de RET que tengan una alta actividad inhibidora frente a RET, con baja actividad inhibidora frente a otras quinasa.

La bibliografía no de patente 19 y la bibliografía de patente 1 divulgan una sustancia con una estructura básica de pirimidina condensada al que se une una estructura de anillo a través de un enlace amida. Se describe que este compuesto tiene actividad inhibidora de la quinasa Aurora.

La bibliografía de patente 2 divulga un derivado de pirrolopirimidina que inhibe selectivamente Tie-2, TrkA y al miembro de su familia TrkB.

La bibliografía de patente 3 divulga un derivado de pirrolopirimidina que inhibe selectivamente a Tie-2 y a los miembros de su familia.

La bibliografía de patente 4 divulga un derivado de pirrolopirimidina que es un modulador de los canales de potasio.

La bibliografía de patente 5 divulga un derivado de pirrolopirimidina que tiene efecto terapéutico sobre la diabetes.

La bibliografía de patente 6 y 7 divulga un compuesto de ciclopentano heterocíclico sustituido que inhibe la

adenosina quinasa.

La bibliografía de patente 8 divulga un derivado de pirrolopirimidina que tiene un grupo vinilo o un grupo etinilo.

- 5 La bibliografía de patente 9 divulga un derivado de pirimidina condensada que tiene actividad inhibidora de BTK.

Sin embargo, ninguna de las bibliografías de patente anteriores divulga de forma concreta ni sugiere un compuesto inhibidor de RET con una estructura básica de pirimidina condensada que contenga un grupo amino en la posición 4 y un anillo unido a través de un enlace amida.

10

Listado de citas

Bibliografía de patente

- 15 Bibliografía de patente 1: Folleto WO2007/067781
 Bibliografía de patente 2: Folleto WO2004056830A1
 Bibliografía de patente 3: Folleto WO2005047289A1
 Bibliografía de patente 4: Folleto WO2011018894A1
 Bibliografía de patente 5: Folleto WO2015078417A1
 20 Bibliografía de patente 6: Patente de Estados Unidos n.º 5665721
 Bibliografía de patente 7: Folleto WO9640686A1
 Bibliografía de patente 8: Folleto WO2014184069A1
 Bibliografía de patente 9: Folleto WO2015022926A1

25 Bibliografía no de patente

- Bibliografía no de patente 1: Lois M. Mulligan, *Nature Rev.*, 14(3): pág. 173-186, (2014)
 Bibliografía no de patente 2: Carlos F. Ibanez, *Cold Spring Harb Perspect Biol.*, 5(2): pág. 1-10, (2013)
 Bibliografía no de patente 3: Takashi Kohno, *Nature Med.*, 18(3): pág. 375-377, (2012)
 30 Bibliografía no de patente 4: Massimo Santoro, *Eur J Endocrinol.*, 155: pág. 645-653, (2006)
 Bibliografía no de patente 5: Marjan Zarif Yeganeh, *Asian Pac J Cancer Prev.*, 16(6): pág. 2107-2117, (2015)
 Bibliografía no de patente 6: Albana Gattelli, *EMBO Mol Med.*, 5: pág. 1335-1350, (2013)
 Bibliografía no de patente 7: Yoshinori Ito, *Surgery*, 138: pág. 788-794, (2005)
 Bibliografía no de patente 8: Dawn M. Dawson, *J Natl Cancer Inst.*, 90: pág. 519-523, (1998)
 35 Bibliografía no de patente 9: Weijing Cai, *Cancer*, 119: pág. 1486-1494, (2013)
 Bibliografía no de patente 10: Rossella Elisei, *J Clin Endocrinol Metab.*, 93(3): pág. 682-687, (2008)
 Bibliografía no de patente 11: Albana Gattelli, *EMBO Mol Med.*, 5: pág. 1335-1350, (2013)
 Bibliografía no de patente 12: Q Zeng, *J. Int. Med. Res.*, 36: pág. 656-664, (2008)
 Bibliografía no de patente 13: Francesca Carlomagno, *Cancer Res.*, 62(4): pág. 1077-1082, (2002)
 40 Bibliografía no de patente 14: Johannes Waltenberger, *Circ Res.*, 85(1): pág. 12-22, (1999)
 Bibliografía no de patente 15: Louise Tatton, *J Biol Chem.*, 278(7): pág. 4847-4853, (2003)
 Bibliografía no de patente 16: Markus Warmuth, *Blood*. 101(2): pág. 664-672, (2003)
 Bibliografía no de patente 17: Carolyn Lowe, *Proc Natl Acad Sci USA*, 90(10): pág. 4485-9, (1993)
 Bibliografía no de patente 18: Thierry Molina, *Nature*, 357(6374): pág. 161-4, (1992)
 45 Bibliografía no de patente 19: McClellan WJ, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 21: pág. 5620-5624 (2011)
 Bibliografía no de patente 20: *Front Oncol.* 21 de diciembre de 2015; 5:278
 Bibliografía no de patente 21: *Nature Reviews Clinical Oncology*, vol. 9, n.º 2, págs. 98-109, 2012

50 Sumario de la invención

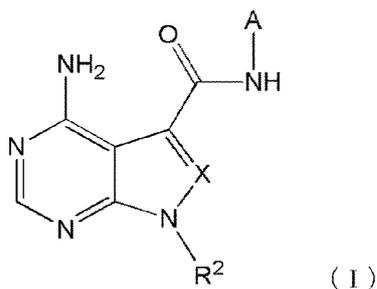
Problema técnico

- 55 Un objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto novedoso o una sal del mismo que inhiba selectiva y potentemente RET y una composición farmacéutica que lo comprende.

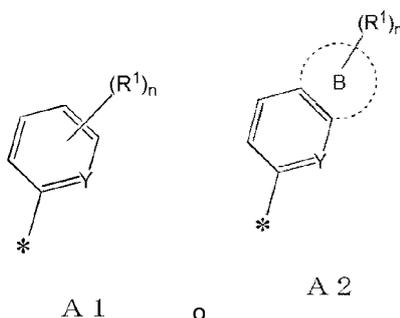
Solución al problema

- 60 Los presentes inventores llevaron a cabo una extensa investigación para lograr el objetivo anterior y, en consecuencia, descubrieron que un grupo compuesto representado por las Fórmulas (I) y (I') mostró a continuación una excelente actividad inhibitoria contra la selectividad de RET y quinasa, y fue útil como preparación farmacéutica para tratar enfermedades relacionadas con RET, tales como tumores malignos. Por lo tanto, se ha completado la presente invención.

- 65 Específicamente, la presente invención proporciona un compuesto representado por la Fórmula (I) a continuación o una sal del mismo para su uso en la prevención o tratamiento del tumor maligno:



en donde en la Fórmula (I), A es



en donde R¹
 es halógeno,
 ciano,
 nitro,
 alquilo C1-C6 sustituido o sin sustituir,
 alcoxi C1-C6 sustituido o sin sustituir,
 alqueno C2-C6 sustituido o sin sustituir,
 alquino C2-C6 sustituido o sin sustituir,
 amino sustituido o sin sustituir, o
 un grupo heterocíclico, insaturado, monocíclico o policíclico, de 4 a 10 miembros, sustituido o sin sustituir que
 contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno,
 oxígeno y azufre,
 Y es N o CH, y
 n es un número entero de 0 a 2,
 en donde cuando n es 2, los dos R¹ pueden ser idénticos o diferentes cada uno del otro;

en la Fórmula A2, el grupo:



forma, junto con fenilo o piridinilo al cual está unido este grupo, un hidrocarburo aromático policíclico C8-C14 o
 un grupo heterocíclico policíclico, insaturado, de 8 a 14 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos
 o diferentes seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre;
 R² es
 alquilo C3-C10 sustituido o sin sustituir,
 cicloalquilo C3-C7 sustituido o sin sustituir,
 cicloalquilo puenteado C4-C12 sustituido o sin sustituir,
 alqueno C2-C6 sustituido o sin sustituir,
 cicloalqueno C3-C7 sustituido o sin sustituir, o
 un grupo heterocíclico, saturado, monocíclico o policíclico, de 4 a 10 miembros, sustituido o sin sustituir que
 contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno,
 oxígeno y azufre,
 con la condición de que cuando cada grupo representado por R² tenga un sustituyente, el sustituyente no debe
 ser un grupo heterocíclico saturado sustituido o no sustituido que pueda tener al menos un heteroátomo idéntico
 o diferente seleccionado entre oxígeno y azufre, y tenga al menos un átomo de nitrógeno; y
 X es N o

CR³, en donde R³ es

hidrógeno,
halógeno,

ciano,

nitro,

alquilo C1-C6 sustituido o sin sustituir,

alcoxi C1-C6 sustituido o sin sustituir,

alquiltio C1-C6 sustituido o sin sustituir,

cicloalquilo C3-C7 sustituido o sin sustituir,

alqueno C2-C6 sustituido o sin sustituir,

alquino C2-C6 sustituido o sin sustituir,

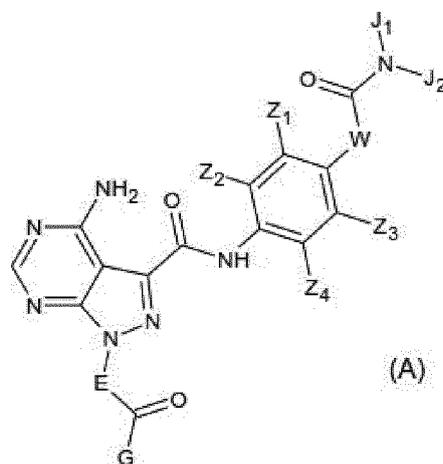
amino sustituido o sin sustituir,

carbamoilo sustituido o sin sustituir,

hidrocarburo aromático C6-C14 sustituido o sin sustituir, o

un grupo heterocíclico, saturado o insaturado, monocíclico o policíclico, de 4 a 10 miembros, sustituido o sin sustituir que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre,

siempre que el compuesto no esté representado por la siguiente fórmula (A):



en donde E representa un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno, de 4 a 10 miembros, opcionalmente sustituido; G representa -C(R₄)=C(R₅)(R₆);

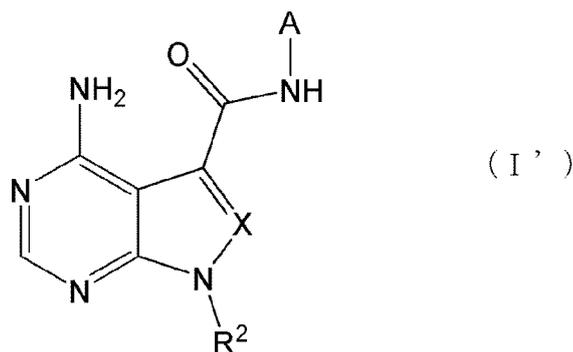
Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ son un átomo de hidrógeno, o al menos tres de Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ son un átomo de hidrógeno y el Z restante es un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alqueno C2-C6, un grupo alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico insaturado, de 4 a 10 miembros;

W representa -CH₂-, un átomo de oxígeno o -NH-;

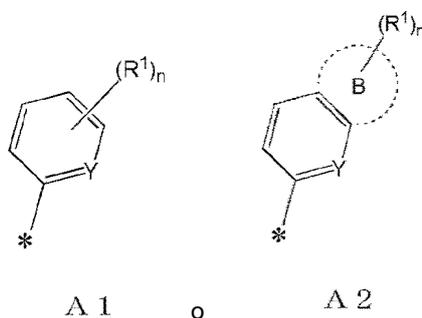
J₁ y J₂ son iguales o diferentes entre sí y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido o un grupo de hidrocarburo aromático C6-C14 opcionalmente sustituido o J₁ y J₂ forman opcionalmente, junto con el átomo de nitrógeno unido al mismo, un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno, de 4 a 8 miembros, opcionalmente sustituido; y

R₄, R₅ y R₆ son iguales o diferentes entre sí y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido.

La presente invención también proporciona un compuesto representada por la Fórmula (I') a continuación o una sal del mismo:



en donde en la Fórmula (I'), A es



5

en donde R¹
es halógeno,

10

nitro,

alquilo C1-C6 sustituido o sin sustituir,

alcoxi C1-C6 sustituido o sin sustituir,

alqueno C2-C6 sustituido o sin sustituir,

alquino C2-C6 sustituido o sin sustituir,

15

amino sustituido o sin sustituir, o

un grupo heterocíclico, insaturado, monocíclico o policíclico, de 4 a 10 miembros, sustituido o sin sustituir que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, Y es N o CH, y

n es un número entero de 0 a 2,

20

en donde cuando n es 2, los dos R¹ pueden ser idénticos o diferentes cada uno del otro;

en la Fórmula A2, el grupo:



25

forma, junto con fenilo o piridinilo al cual está unido este grupo, un hidrocarburo aromático policíclico C8-C14 o un grupo heterocíclico policíclico, insaturado, de 8 a 14 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre;

R² es

30

alquilo C3-C10 sustituido o sin sustituir,

cicloalquilo C3-C4 sustituido o sin sustituir,

cicloalquilo puenteado C4-C12 sustituido o sin sustituir,

alqueno C2-C6 sustituido o sin sustituir,

cicloalqueno C3-C4 sustituido o sin sustituir, o

35

un grupo heterocíclico, saturado, monocíclico o policíclico, de 4 a 10 miembros, sustituido o sin sustituir que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre,

con la condición de que cuando cada grupo representado por R² tenga un sustituyente, el sustituyente no debe ser un grupo heterocíclico saturado sustituido o no sustituido que pueda tener al menos un heteroátomo idéntico o diferente seleccionado entre oxígeno y azufre, y tenga al menos un átomo de nitrógeno; y

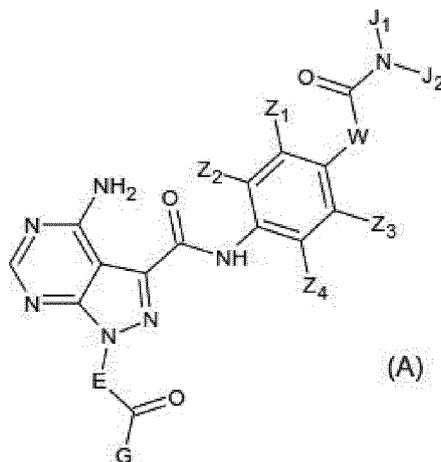
40

X es

N o

CR³, en donde R³ es

- 5 hidrógeno,
 halógeno,
 ciano,
 nitro,
 alquilo C1-C6 sustituido o sin sustituir,
 alcoxi C1-C6 sustituido o sin sustituir,
10 alquiltio C1-C6 sustituido o sin sustituir,
 cicloalquilo C3-C7 sustituido o sin sustituir,
 alquenilo C2-C6 sustituido o sin sustituir,
 alquinilo C2-C6 sustituido o sin sustituir,
 amino sustituido o sin sustituir,
15 carbamoilo sustituido o sin sustituir,
 hidrocarburo aromático C6-C14 sustituido o sin sustituir, o
 un grupo heterocíclico, saturado o insaturado, monocíclico o policíclico, de 4 a 10 miembros, sustituido o sin
 sustituir que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y
 azufre,
- 20 siempre que el compuesto no esté representado por la siguiente fórmula (A):



- 25 en donde E representa un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno, de 4 a 10 miembros, opcionalmente sustituido; G representa -C(R₄)=C(R₅)(R₆);
Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ son un átomo de hidrógeno, o al menos tres de Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ son un átomo de hidrógeno y el Z restante es un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquenilo C2-C6, un grupo alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico insaturado, de 4 a 10 miembros;
- 30 W representa -CH₂-, un átomo de oxígeno o -NH-;
J₁ y J₂ son iguales o diferentes entre sí y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido o un grupo de hidrocarburo aromático C6-C14 opcionalmente sustituido o J₁ y J₂ forman opcionalmente, junto con el átomo de nitrógeno unido al mismo, un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno, de 4 a 8 miembros, opcionalmente sustituido; y
- 35 R₄, R₅ y R₆ son iguales o diferentes entre sí y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido.

La presente invención también proporciona uso medicinal, tal como un inhibidor de RET, una composición farmacéutica y un agente antitumoral, todos los cuales comprenden un compuesto representado por la Fórmula (I) o (I') anterior o una sal del mismo.

Efectos ventajosos de la invención

La presente invención proporciona un nuevo compuesto representado por la Fórmula (I) o (I') anterior o una sal del mismo, los cuales son útiles como inhibidores de RET.

Se reveló que los compuestos o sales de los mismos de la presente invención muestran una excelente actividad inhibitoria contra RET y selectividad de quinasa. Por lo tanto, los compuestos o sales de los mismos de la presente invención no conducen a efectos secundarios que pueden ser causados por inhibición, por ejemplo, Src, Lck, Aurora B, EGFR, y similares a las quinastas distintas de RET, y es útil como agente para la prevención y/o tratamiento de

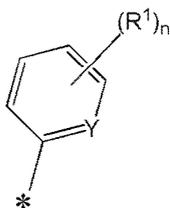
enfermedades relacionadas con RET (por ejemplo, cáncer).

Breve descripción de los dibujos

- 5 La Fig. 1 ilustra los cambios del volumen tumoral relativos observados a lo largo del tiempo en el Ejemplo de prueba 10.
- La Fig. 2 ilustra los cambios del volumen tumoral relativos observados a lo largo del tiempo en el Ejemplo de prueba 10.
- 10 La Fig. 3 ilustra los cambios de peso corporal promedio observados a lo largo del tiempo en el ejemplo de prueba 10.
- La Fig. 4 ilustra los cambios de peso corporal promedio observados a lo largo del tiempo en el ejemplo de prueba 10.
- 15

Descripción de las realizaciones

- 20 Los compuestos de la presente invención representados por las Fórmulas (I) y (I') anteriores son compuestos que tienen una estructura básica de pirimidina condensada que tiene un grupo amino en la posición 4 del mismo, con un anillo de benceno, un anillo de piridina o un anillo condensado que contiene un anillo de benceno o un anillo de piridina, a través de un enlace amida, y son compuestos novedosos que no se describen en ninguno de los documentos anteriores de la técnica anterior.
- 25 En la presente memoria descriptiva, * representa una posición de enlace, a menos que se especifique lo contrario. Por ejemplo, cuando A en la Fórmula (I) o (I') es A1 a continuación:



A 1

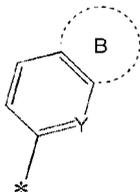
- 30 se supone que A1 está unido al grupo carbamoilo en la Fórmula (I) o (I') en la posición mostrada por *.

En la presente memoria descriptiva, el grupo anteriormente mencionado:

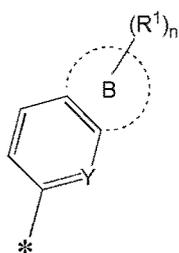


- 35 también se conoce simplemente como el grupo B o el resto B.

En la presente memoria descriptiva, la siguiente porción:

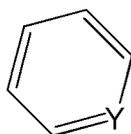


- 40 en donde el grupo B e Y son como se han definido anteriormente; de la Fórmula A2 a continuación:



A 2

en donde el grupo B, Y y R¹ son como se han definido anteriormente;
 es un hidrocarburo aromático C8-C14 policíclico que contiene un anillo de benceno (Y es CH) o un anillo de
 5 piridina (Y es N) representado por la siguiente fórmula:



10 o un grupo heterocíclico, insaturado, policíclico, de 8 a 14 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En otras palabras, en A2, el siguiente grupo:



15 indica un anillo que tiene de 0 a 2 átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno o átomos de azufre como heteroátomos. El grupo B forma, junto con fenilo o piridinilo, un hidrocarburo aromático C8-C14 policíclico o un grupo heterocíclico, insaturado, policíclico de 8 a 14 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

20 En la presente memoria descriptiva, salvo que se especifique otra cosa, ejemplos del "sustituyente" incluyen deuterio, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, cicloalquilo puenteado, aralquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, haloalcoxi, cicloalcoxi, cicloalquil-alcoxi, aralquiloxi, alquiltio, cicloalquil-alquiltio, amino, mono o dialquilamino, cicloalquilamino, cicloalquil-
 25 saturado o insaturado, hidrocarburo aromático, oxi heterocíclico saturado, oxi heterocíclico insaturado, etc. Cuando un sustituyente mencionado anteriormente está presente, el número del mismo es normalmente uno, dos o tres.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "halógeno" incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

30 En la presente memoria descriptiva, el "alquilo" se refiere a hidrocarburo saturado, lineal o ramificado. Los ejemplos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, 1-metilpropilo, *n*-pentilo, isopentilo, *terc*-pentilo, pentan-3-ilo, n-hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,1,2,2-tetrametiletilo, n-heptilo, 1,1,2,2-tetrametilpropilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, etc.; y específicamente incluyen alquilo C1-C10, alquilo C3-C10, alquilo C1-C6, alquilo C1-C4, alquilo C3-C8, alquilo C3-C6, etc.

35 En la presente memoria descriptiva, el "haloalquilo" se refiere al alquilo mencionado anteriormente que tiene uno o más átomos de halógeno (por ejemplo, 1 a 10, 1 a 7 o 1 a 5) mencionados anteriormente. Los ejemplos incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, fluoroetilo, 1,1,1-trifluoroetilo, monofluoro-*n*-propilo, perfluoro-*n*-propilo, perfluoroisopropilo, monofluoro-*n*-butilo, monofluoro-*n*-pentilo, monofluoro-*n*-hexilo, etc.; y específicamente incluyen haloalquilo C1-C6, haloalquilo C1-C4, etc.

40 En la presente memoria descriptiva, el "haloalquilo" se refiere al alquilo mencionado anteriormente que tiene uno o más grupos hidroxilo (por ejemplo, 1 a 5, 1 a 3 o 1). Los ejemplos incluyen hidroximetilo, hidroxietilo (1-hidroxietilo o 2-hidroxietilo), hidroxipropilo, hidroxibutilo, hidroxipentilo, hidroxihexilo, etc.; y específicamente incluyen hidroxialquilo C1-C6, hidroxialquilo C1-C4, etc.

45 En la presente memoria descriptiva, el "alcoxi" se refiere al oxi al cual está unido el alquilo mencionado anteriormente. Los ejemplos incluyen radicales metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, *terc*-butoxi, n-pentiloxi, isopentiloxi, n-hexiloxi, etc.; y específicamente incluyen alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C4, etc.

50

En la presente memoria descriptiva, el "alcoxilquilo" se refiere al alquilo mencionado anteriormente que tiene uno o más grupos alcoxi (por ejemplo, 1 a 5, preferentemente 1 a 3 y más preferentemente 1) mencionados anteriormente. Los ejemplos incluyen metoximetilo, etoximetilo, n-propoximetilo, n-butoximetilo, 2-metoxietilo, 1-metoxi-n-propilo, 3-metoxi-n-propilo, 2-etoxi-n-butilo, 4-metoxi-n-butilo, 5-metoxi-n-pentilo, 6-metoxi-n-hexilo, etc.; y específicamente incluyen alcoxi C1-C4 alquilo C1-C6, alcoxi C1-C4 alquilo C1-C4, etc.

En la presente memoria descriptiva, el "cicloalquilo" se refiere a hidrocarburo saturado monocíclico o policíclico (por ejemplo, bicíclico o tricíclico). Los ejemplos incluyen cicloalquilo monocíclico, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo; cicloalquilo policíclico, tales como espiro[3.3]heptilo, espiro[3.4]octilo y diespiro[5.1.7⁸.2⁶]heptadecanilo; y específicamente incluyen cicloalquilo C3-C7, cicloalquilo C3-C5, etc. En la presente invención, el "cicloalquilo" debe especificarse independientemente a partir del "cicloalquilo puenteado" descrito más adelante. Por lo tanto, en la presente invención, el "cicloalquilo puenteado" se excluye del "cicloalquilo".

En la presente memoria descriptiva, el "cicloalquil-alquilo" se refiere al alquilo mencionado anteriormente que tiene uno o más grupos alquilo (por ejemplo, 1 a 3, y preferentemente 1) mencionados anteriormente. Los ejemplos incluyen ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilmetilo, etc.; y específicamente incluyen alquilo C1-C10 sustituido con cicloalquilo C3-C7, alquilo C1-C6 sustituido con cicloalquilo C3-C7, etc.

En la presente memoria descriptiva, el "cicloalquilo puenteado" se refiere a hidrocarburo saturado, policíclico (por ejemplo, bicíclico o tricíclico) en el cual al menos dos anillos de hidrocarburo saturado (por ejemplo, dos o tres) tienen al menos dos átomos de carbono compartidos con el anillo adyacente. Los ejemplos incluyen biciclo[1.1.0]butilo (biciclo[1.1.0]butan-1-ilo o biciclo[1.1.0]butan-2-ilo), biciclo[1.1.1]pentil(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilo o biciclo[1.1.1]pentan-2-ilo), biciclo[3.1.0]hexil (biciclo[3.1.0]hexan-1-ilo, biciclo[3.1.0]hexan-2-ilo, biciclo[3.1.0]hexan-3-ilo o biciclo[3.1.0]hexan-6-ilo), biciclo[2.2.1]heptil(biciclo[2.2.1]heptan-1-ilo, biciclo[2.2.1]heptan-2-ilo, o biciclo[2.2.1]heptan-7-ilo), biciclo[3.1.1]heptil(biciclo[3.1.1]heptan-1-ilo, biciclo[3.1.1]heptan-2-ilo, biciclo[3.1.1]heptan-3-ilo, o biciclo[3.1.1]heptan-6-ilo), biciclo[4.4.0]decilo (biciclo[4.4.0]decan-2-ilo, biciclo[4.4.0]decan-3-ilo, etc.), adamantilo (adamantan-1-ilo o adamantan-2-ilo), etc.; y específicamente incluyen cicloalquilo puenteado C4-C12, cicloalquilo puenteado C5-C10, etc.

En la presente memoria descriptiva, el "hidrocarburo aromático" se refiere a un sustituyente de anillo monocíclico o policíclico (por ejemplo, bicíclico o tricíclico) que comprende carbono e hidrógeno que tiene un enlace insaturado, y que contiene un número de electrones $4e + 2$ (e es un número entero de 1 o más) en el sistema de electrones π cíclico. Los ejemplos incluyen fenilo, naftilo, antraceno, fenantrilo, fluorenilo, tetrahidronaftilo, etc.; y específicamente incluyen hidrocarburos aromáticos C6-C14, C6-C10 y C8-C14.

En la presente memoria descriptiva, el "aralquilo" se refiere al alquilo mencionado anteriormente que tiene uno o más grupos de hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, 1 a 3, y preferentemente 1) mencionados anteriormente. Los ejemplos incluyen bencilo, fenetilo, difenilmetilo (benzhidrilo), trifenilmetilo (tritilo), naftilmetilo, fluorenilmetilo, etc.; y específicamente incluyen aralquilo C7-C14, alquilo C1-C6 sustituido con hidrocarburo aromático C6-C14 (alquilo C1-C6 que tiene uno o más hidrocarburos aromáticos C6-C14), etc.

En la presente memoria descriptiva, el "alqueno" se refiere a hidrocarburo insaturado, lineal o ramificado que tiene al menos un doble enlace (por ejemplo, 1 o 2, o 1). Los ejemplos incluyen vinilo, alilo, 1-propenilo, 2-metil-2-propenilo, isopropenilo, 1-, 2- o 3-butenilo, 2-, 3- o 4-pentenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 5-hexenilo, 3-metil-3-butenilo, etc.; y específicamente incluyen alqueno C2-C6, alqueno C2-C4, etc.

En la presente memoria descriptiva, el "cicloalqueno" se refiere a hidrocarburo insaturado, monocíclico o policíclico (por ejemplo, bicíclico o tricíclico) que tiene al menos un doble enlace (por ejemplo, 1 o 2, o 1). Los ejemplos incluyen ciclopropenilo (por ejemplo, 2-ciclopropen-1-ilo), ciclobutenilo (por ejemplo, 2-ciclobuten-1-ilo), ciclopentenilo (por ejemplo, 2-ciclopenten-1-ilo y 3-ciclopenten-1-ilo), ciclopentadienilo (por ejemplo, 2,4-ciclopentadien-1-ilo), ciclohexenilo (por ejemplo, 3-ciclohexen-1-ilo), cicloheptenilo (por ejemplo, 3-ciclohepten-1-ilo), etc.; y específicamente incluyen cicloalqueno C3-C7, etc.

En la presente memoria descriptiva, el "alquino" se refiere a hidrocarburo insaturado, lineal o ramificado que tiene al menos un triple enlace (por ejemplo, 1 o 2, o 1). Los ejemplos incluyen etinilo, 1- o 2-propinilo, 1-, 2- o 3-butinilo, 1-metil-2-propinilo, etc.; y específicamente incluyen alquino C2-C6, alquino C2-C4, etc.

En la presente memoria descriptiva, el "haloalcoxi" se refiere al alcoxi mencionado anteriormente que tiene uno o más átomos de halógeno (por ejemplo, 1 a 10, 1 a 7 o 1 a 5). Los ejemplos incluyen fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, triclorometoxi, fluoroetoxi, 1,1,1-trifluoroetoxi, monofluoro-n-propoxi, perfluoro-n-propoxi, perfluoro-isopropoxi, etc.; y específicamente incluyen haloalcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C4, etc.

En la presente memoria descriptiva, el "cicloalcoxi" se refiere al oxo al cual se une el cicloalquilo mencionado anteriormente. Los ejemplos incluyen ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi, etc.; y específicamente incluyen cicloalcoxi C3-C7.

En la presente memoria descriptiva, el "cicloalquil-alcoxi" se refiere al alcoxi mencionado anteriormente que tiene uno o más grupos cicloalquilo (por ejemplo, 1 a 3, y preferentemente 1) mencionados anteriormente. Los ejemplos incluyen ciclopropilmetoxi, ciclobutilmetoxi, ciclopentilmetoxi, ciclohexilmetoxi, cicloheptilmetoxi, etc.; y específicamente incluyen alcoxi C1-C4 sustituido con cicloalquilo C3-C7 (alcoxi C1-C4 que tiene uno o más grupos cicloalquilo C3-C7 (por ejemplo, 1 a 3, y preferentemente 1)).

En la presente memoria descriptiva, el "aralquiloxi" se refiere al alcoxi mencionado anteriormente que tiene uno o más grupos de hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, 1 a 3, y preferentemente 1) mencionados anteriormente. Los ejemplos incluyen benciloxi, fenetiloxi, naftilmetiloxi, fluorenilmetiloxi, etc.; y específicamente incluyen aralquiloxi C7-C14.

En la presente memoria descriptiva, el "alquiltio" se refiere al mercapto en el cual el hidrógeno está reemplazado por el alquilo mencionado anteriormente. Los ejemplos incluyen metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, isobutiltio, *terc*-butiltio, n-pentiltio, isopentiltio, hexiltio, etc.; y específicamente incluyen alquiltio C1-C6, alquiltio C1-C4, etc.

En la presente memoria descriptiva, el "cicloalquil-alquiltio" se refiere al alquiltio mencionado anteriormente que tiene uno o más grupos cicloalquilo (por ejemplo, 1 a 3, y preferentemente 1) mencionados anteriormente. Los ejemplos incluyen ciclopropilmetiltio, ciclobutilmetiltio, ciclopentilmetiltio, ciclohexilmetiltio, cicloheptilmetiltio, etc.; y específicamente incluyen alquiltio C1-C4 sustituido con cicloalquilo C3-C7 (alquiltio C1-C4 que tiene uno o más grupos cicloalquilo C3-C7 (por ejemplo, 1 a 3, y preferentemente 1)).

En la presente memoria descriptiva, el "monoalquilamino" se refiere al amino que tiene un grupo alquilo mencionado anteriormente. Los ejemplos incluyen metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino, isobutilamino, *terc*-butilamino, n-pentilamino, isopentilamino, hexilamino, etc.; y específicamente incluyen mono(alquil C1-C6)amino.

En la presente memoria descriptiva, el "dialquilamino" se refiere al amino que tiene dos grupos alquilo mencionados anteriormente. Los ejemplos incluyen dimetilamino, etilmetilamino, dietilamino, di(n-propil)amino, diisopropilamino, di(n-butil)amino, diisobutilamino, di(*terc*-butil)amino, di(n-pentil)amino, diisopentilamino, dihexilamino, etc.; y específicamente incluyen di(alquil C1-C6)amino.

En la presente memoria descriptiva, "alquilamino" solo incluye tanto monoalquilamino como dialquilamino.

En la presente memoria descriptiva, el "cicloalquilamino" se refiere al amino que tiene uno o dos grupos cicloalquilo mencionados anteriormente. Los ejemplos incluyen ciclopropilamino, ciclobutilamino, ciclopentilamino, ciclohexilamino, cicloheptilamino, diciclobutilamino, etc.; y específicamente incluyen amino sustituido con cicloalquilo C3-C7 (amino que tiene uno o dos grupos cicloalquilo C3-C7).

En la presente memoria descriptiva, el "cicloalquil-alquilamino" se refiere al amino que tiene uno o dos grupos cicloalquil-alquilo mencionados anteriormente. Los ejemplos incluyen N-ciclopropilmetilamino, N-ciclobutilmetilamino, N-ciclopentilmetilamino, N-ciclohexilmetilamino, N-cicloheptilmetilamino, etc.; y específicamente incluyen alquilamino C1-C4 sustituido con N-cicloalquilo C3-C7 (amino que tiene uno o dos "grupos alquilo C1-C4 que tienen uno o más grupos cicloalquilo C3-C7 (por ejemplo, 1 a 3, y preferentemente 1)).

En la presente memoria descriptiva, el "aralquilamino" se refiere al amino que tiene uno o dos grupos aralquilo mencionados anteriormente. Los ejemplos incluyen bencilamino, fenetilamino, naftilmetilamino, fluorenilmetilamino, etc.; y específicamente incluyen amino sustituido con aralquilo C7-C14.

En la presente memoria descriptiva, el "amino hidrocarburo aromático" se refiere al amino que tiene uno o dos grupos hidrocarburos aromáticos mencionados anteriormente. Los ejemplos incluyen fenilamino, naftilamino, antracencilamino, fenantrilamino, fluorenilamino, tetrahidronaftilamino, etc.; y específicamente incluyen amino sustituido hidrocarburo aromático C6-C14.

En la presente memoria descriptiva, el "acilo" se refiere a formilo, alquilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, aralquilcarbonilo o carbonilo hidrocarburo aromático.

En la presente memoria descriptiva, el "alquilcarbonilo" se refiere al carbonilo que tiene el alquilo mencionado anteriormente. Los ejemplos incluyen metilcarbonilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, n-butilcarbonilo, isobutilcarbonilo, *terc*-butilcarbonilo, n-pentilcarbonilo, isopentilcarbonilo, hexilcarbonilo, etc.; y específicamente incluyen (alquil C1-C6)carbonilo (carbonilo que tiene alquilo C1-C6).

En la presente memoria descriptiva, el "cicloalquilcarbonilo" se refiere al carbonilo que tiene el cicloalquilo mencionado anteriormente. Los ejemplos incluyen ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, cicloheptilcarbonilo, etc.; y específicamente incluyen (cicloalquil C3-C7)carbonilo (carbonilo que tiene cicloalquilo C3-C7).

En la presente memoria descriptiva, el "aralquilcarbonilo" se refiere al carbonilo que tiene el aralquilo mencionado anteriormente. Los ejemplos incluyen bencilcarbonilo, fenetilcarbonilo, naftilmetilcarbonilo, fluorenilmetilcarbonilo, etc.; y específicamente incluyen (aralquil C7-C14)carbonilo (carbonilo que tiene aralquilo C7-C14).

En la presente memoria descriptiva, el "carbonilo hidrocarburo aromático" incluyen el carbonil que tiene el hidrocarburo aromático mencionado anteriormente. Los ejemplos incluyen fenilcarbonilo, naftilcarbonilo, fluorenilcarbonilo, antrilcarbonilo, bifenililcarbonilo, tetrahidronaftilcarbonilo, cromanil carbonilo, 2,3-dihidro-1,4-dioxanaftalenilcarbonilo, indanilcarbonilo, fenantrilcarbonilo, etc.; y específicamente incluyen (hidrocarburo aromático C6-C14)carbonilo.

En la presente memoria descriptiva, el "acilamino" se refiere al amino que tiene uno o dos grupos acilo mencionados anteriormente. Los ejemplos incluyen N-formilamino, N-metilcarbonilamino, N-etilcarbonilamino, N-n-propilcarbonilamino, N-isopropilcarbonilamino, N-n-butilcarbonilamino, N-isobutilcarbonilamino, N-*terc*-butilcarbonilamino, N-n-pentilcarbonilamino, N-isopentilcarbonilamino, N-hexilcarbonilamino, N,N-dimetilcarbonilamino, N-ciclopropilcarbonilamino, N-ciclobutilcarbonilamino, N-ciclopentilcarbonilamino, N-ciclohexilcarbonilamino, N-cicloheptilcarbonilamino, N-bencilcarbonilamino, N-fenetilcarbonilamino, N-naftilmetilcarbonilamino, N-fluorenilmetilcarbonilamino, etc.; y específicamente incluyen N-formilamino, amino sustituido con N-(alquil C1-C6)carbonilo (amino que tiene uno o dos grupos (alquil C1-C6)carbonilo), amino sustituido de N-(cicloalquil C3-C7)carbonilo (amino que tiene uno o dos grupos (cicloalquil C3-C7)carbonilo), amino sustituido con (aralquil C7-C14)carbonilo (amino que tiene uno o dos grupos (aralquil C7-C14)carbonilo), etc.

En la presente memoria descriptiva, el "aciloxi" se refiere a formiloxi, alquilcarboniloxi, cicloalquilcarboniloxi, aralquilcarboniloxi o carboniloxi hidrocarburo aromático.

En la presente memoria descriptiva, el "alquilcarboniloxi" se refiere al oxo que tiene el alquilcarbonilo mencionado anteriormente. Los ejemplos incluyen metilcarboniloxi, etilcarboniloxi, n-propilcarboniloxi, isopropilcarboniloxi, n-butilcarboniloxi, isobutilcarboniloxi, *terc*-butilcarboniloxi, n-pentilcarboniloxi, isopentilcarboniloxi, n-hexilcarboniloxi, etc.; y específicamente incluyen (alquil C1-C6)carboniloxi.

En la presente memoria descriptiva, el "cicloalquilcarboniloxi" se refiere al oxo que tiene el cicloalquilcarbonilo mencionado anteriormente. Los ejemplos incluyen ciclopropilcarboniloxi, ciclobutilcarboniloxi, ciclopentilcarboniloxi, ciclohexilcarboniloxi, cicloheptilcarboniloxi, etc.; y específicamente incluyen carboniloxi sustituido con cicloalquilo C3-C7(carboniloxi que tiene cicloalquilo C3-C7).

En la presente memoria descriptiva, el "aralquilcarboniloxi" se refiere al oxo que tiene el cicloalquilcarbonilo mencionado anteriormente. Los ejemplos incluyen bencilcarboniloxi, 1-fenetilcarboniloxi, 2-fenetilcarboniloxi, naftilmetilcarboniloxi, fluorenilmetilcarboniloxi, etc.; y específicamente incluyen (aralquil C7-C14)carboniloxi (carboniloxi que tiene aralquilo C7-C14).

En la presente memoria descriptiva, el "carboniloxi hidrocarburo aromático" se refiere al oxo que tiene el carbonilo hidrocarburo aromático mencionado anteriormente. Los ejemplos incluyen fenilcarboniloxi, naftilcarboniloxi, fluorenilcarboniloxi, antrilcarboniloxi, bifenililcarboniloxi, tetrahidronaftilcarboniloxi, cromanilcarboniloxi, 2,3-dihidro-1,4-dioxanaftalenilcarboniloxi, indanilcarboniloxi, fenantrilcarboniloxi, etc.; y específicamente incluyen (hidrocarburo aromático C6-C14)carboniloxi.

En la presente memoria descriptiva, el "alquilsililoxi" se refiere al sililoxi que tiene el alquilo mencionado anteriormente y que tiene opcionalmente fenilo. Los ejemplos incluyen oxo al cual *terc*-butildifenilsililo, trimetilsililo, trietilsililo, *terc*-butildimetilsililo, triisopropilsililo, *terc*-butildifenilsililo o similares está unido; y específicamente incluyen mono-alquilsililoxi C1-C6 (sililoxi sustituido con un grupo alquilo C1-C6), di-alquilsililoxi C1-C6 (sililoxi sustituido con dos grupos alquilo C1-C6) y tri-alquilsililoxi C1-C6 (sililoxi sustituido con tres grupos alquilo C1-C6). En la presente memoria descriptiva, "alquilsililoxi C1-C6" solo incluye todos los of mono-alquilsililoxi C1-C6, di-alquilsililoxi C1-C6 y tri-alquilsililoxi C1-C6.

En la presente memoria descriptiva, el "alcoxicarbonilo" se refiere al carbonilo que tiene alcoxi mencionado anteriormente. Los ejemplos incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, n-pentiloxicarbonilo, isopentiloxicarbonilo, n-hexiloxicarbonilo, etc.; y específicamente incluyen (alcoxi C1-C6)carbonilo.

En la presente memoria descriptiva, el "alcoxicarbonilamino" se refiere al amino que tiene uno o dos grupos alcoxicarbonilo mencionados anteriormente. Los ejemplos incluyen metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, n-propoxicarbonilamino, isopropoxicarbonilamino, n-butoxicarbonilamino, isobutoxicarbonilamino, *terc*-butoxicarbonilamino, n-pentiloxicarbonilamino, isopentiloxicarbonilamino, n-hexiloxicarbonilamino, di(metoxicarbonil)amino, etc.; y específicamente incluyen amino sustituido con (alcoxi C1-C6)carbonilo (amino que tiene uno o dos grupos (alcoxi C1-C6)carbonilo).

En la presente memoria descriptiva, el "aralquiloxicarbonilo" se refiere al carbonilo que tiene el aralquilo mencionado anteriormente. Los ejemplos incluyen benciloicarbonilo, 1-feniloicarbonilo, 2-feniloicarbonilo, naftilmetiloicarbonilo, fluorenilmetiloicarbonilo, etc.; y específicamente incluyen (aralquil C7-C14)oxicarbonilo.

5 En la presente memoria descriptiva, el "aralquiloicarbonilamino" se refiere al amino que tiene uno o dos grupos aralquiloicarbonilo mencionados anteriormente. Los ejemplos incluyen benciloicarbonilamino, 1-feniloicarbonilamino, 2-feniloicarbonilamino, naftilmetiloicarbonilamino, fluorenilmetiloicarbonilamino, etc.; y específicamente incluyen amino sustituido con (aralquil C7-C14)oxicarbonilo (amino que tiene uno o dos grupos (aralquil C7-C14)oxicarbonilo).

10 En la presente memoria descriptiva, el "grupo heterocíclico saturado" se refiere a un grupo heterocíclico, saturado, monocíclico o policíclico (por ejemplo, bicíclico o tricíclico) que tiene uno o más (por ejemplo, 1 a 3) heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos incluyen morfolino, 1-pirrolidinilo, piperidino, piperazinilo, 4-metil-1-piperazinilo, tetrahydrofurano, tetrahydropirano, tetrahydrofeno, 1-tiazolidinilo, oxazolidinilo, 7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-ilo, 2,6-dioxabicyclo[3.2.1]oct-7-ilo, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano, etc.; y específicamente incluyen grupos heterocíclicos saturados de 4 a 10 miembros, 8 a 14 miembros, 8 a 10 miembros y 4 a 6 miembros.

20 En la presente memoria descriptiva, el "grupo heterocíclico insaturado" se refiere a un grupo heterocíclico, completa o parcialmente insaturado, monocíclico o policíclico (por ejemplo, bicíclico o tricíclico), que tiene uno o más (por ejemplo, 1 a 3) heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos incluyen imidazolilo, tienilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, triazolopiridinilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, metilendioxifenilo, etilendioxifenilo, dihydrobenzofuranilo, dihydrotiazolilo, benzotiofenilo, etc.; y específicamente incluyen grupos heterocíclicos insaturados de 4 a 10 miembros, de 8 a 14 miembros, de 8 a 10 miembros y de 4 a 6 miembros.

30 En la presente memoria descriptiva, el "oxi heterocíclico saturado" se refiere al oxi que tiene un anillo heterocíclico saturado mencionado anteriormente. Los ejemplos incluyen morfoliniloxi, 1-pirrolidiniloxi, piperidinoxi, piperaziniloxi, 4-metil-1-piperaziniloxi, tetrahydrofuranoiloxi, tetrahydropiranoiloxi, tetrahydrotiofeniloxi, tiazolidiniloxi y oxazolidiniloxi; y específicamente incluyen oxi heterocíclico saturado de 4 a 10 miembros, de 8 a 14 miembros, de 8 a 10 miembros y de 4 a 6 miembros.

35 En la presente memoria descriptiva, el "oxi heterocíclico insaturado" se refiere al oxi que tiene un anillo heterocíclico insaturado mencionado anteriormente. Los ejemplos incluyen imidazoliloxi, tieniloxi, furiloxi, pirroliloxi, oxazoliloxi, isoxazoliloxi, tiazoliloxi, isotiazoliloxi, tiadiazoliloxi, pirazoliloxi, triazoliloxi, tetrazoliloxi, piridiniloxi, piraziloxi, pirimidiniloxi, piridaziniloxi, indoliloxi, isoindoliloxi, indazoliloxi, triazolopiridiniloxi, benzoimidazoliloxi, benzoxazoliloxi, benzotiazoliloxi, benzotieniloxi, benzofuraniloxi, puriniloxi, quinoliloxi, isoquinoliloxi, quinazoliniloxi, quinoxaliniloxi, metilendioxifeniloxi, etilendioxifeniloxi, dihydrobenzofuraniloxi, dihydrotiazoliloxi, benzotiofeniloxi, etc.; y específicamente incluyen oxi heterocíclico, insaturado, de 4 a 10 miembros, de 8 a 14 miembros, de 8 a 10 miembros y de 4 a 6 miembros.

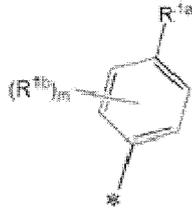
45 La expresión "Ca-Cb" en la descripción con respecto al sustituyente en la presente especificación indica que el sustituyente tiene un número de átomos de carbono a a b. Por ejemplo, "alquilo C1-C6" se refiere a alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y "oxi hidrocarburo aromático C6-C14" se refiere a oxi al cual el hidrocarburo aromático que tiene de 6 a 14 átomos de carbono está unido. Además, la expresión "de a a b miembros" indica que el número de átomos (número de miembros del anillo) que constituyen el anillo es de a a b. Por ejemplo, un "grupo heterocíclico, saturado de 4 a 10 miembros" se refiere a un grupo heterocíclico, saturado con un anillo de 4 a 10 miembros. Además, la siguiente fórmula:



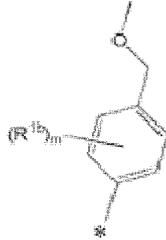
es "cicloalquilo puenteado C5".

55 En la presente memoria descriptiva, cuando hay varias opciones para los sustituyentes que posee cada grupo definido en las Fórmulas (I) y (I'), cada grupo puede tener los mismos o diferentes grupos de sustituyentes, a menos que se especifique lo contrario. Por ejemplo, "alquilo C1-C6 que está sustituido con halógeno o hidroxilo" incluye no solamente alquilo C1-C6 que está sustituido con halógeno solo y alquilo C1-C6 que está sustituido con hidroxilo solo, sino también alquilo C1-C6 que está sustituido tanto con halógeno como con hidroxilo, a menos que se especifique lo contrario. Además, "alquilo C1-C6 que está sustituido con halógeno o hidroxilo" incluye, por ejemplo, alquilo C1-C6 que está sustituido con dos o más clases de átomos de halógeno (por ejemplo, flúor y cloro).

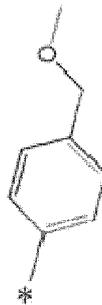
A1 es preferentemente



5 más preferentemente



e incluso más preferentemente



10 A2 es preferentemente



15 Los sustituyentes, tales como R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷, en las fórmulas que representan los compuestos de la presente invención se explican con detalle a continuación. En la explicación de los sustituyentes, los sustituyentes, tales como R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷, se refieren a los respectivos sustituyentes en la Fórmula (I) o (I'), a menos que se especifique lo contrario.

20 R¹, R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} son cada uno halógeno, ciano, nitro,

25 alquilo C1-C6 sustituido o sin sustituir, alcoxi C1-C6 sustituido o sin sustituir, alquenilo C2-C6 sustituido o sin sustituir, alquinilo C2-C6 sustituido o sin sustituir, amino sustituido o sin sustituir, o

30 un grupo heterocíclico, insaturado, monocíclico o policíclico, de 4 a 10 miembros, sustituido o sin sustituir que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

Ejemplos del "sustituyente" cuando los grupos representados por R¹, R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} tienen cada uno un sustituyente que incluye los mencionados anteriormente, y su número es normalmente uno, dos o tres.

35

Ejemplos del "halógeno" representado por R^1 , R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} incluyen aquellos mencionados anteriormente; preferentemente flúor, cloro y bromo; más preferentemente flúor y cloro; e incluso más preferentemente flúor.

5 Ejemplos del "alquilo C1-C6" en el "alquilo C1-C6 sustituido o sin sustituir" representado por R^1 , R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} incluyen aquellos mencionados anteriormente, preferentemente alquilo C1-C4, más preferentemente metilo o n-propilo e incluso más preferentemente metilo.

10 Ejemplos del "sustituyente" en el "alquilo C1-C6 sustituido o sin sustituir" representado por R^1 , R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} incluyen aquellos mencionados anteriormente;
preferentemente hidroxilo, alcoxi C1-C6 en donde el hidrógeno contenido en el alcoxi puede reemplazarse por 1 o más átomos de deuterio, alquiltio C1-C6 o hidrocarburo aromático C6-C14;
más preferentemente alcoxi C1-C6 en donde el hidrógeno contenido en el alcoxi puede reemplazarse por 1 o más átomos de deuterio o alquiltio C1-C6;
15 incluso más preferentemente alcoxi C1-C4 en donde el hidrógeno contenido en el alcoxi puede reemplazarse por 1 o más átomos de deuterio; y
aún más preferentemente metoxi.

20 El número de sustituyentes no está particularmente limitado, pero es preferentemente de 0 a 3 y más preferentemente 1.

25 El "alquilo C1-C6 sustituido o sin sustituir" representado por R^1 , R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} es preferentemente alquilo C1-C6 que puede estar sustituido con "hidroxilo, alcoxi C1-C6 en donde el hidrógeno contenido en el alcoxi puede reemplazarse por 1 o más átomos de deuterio, alquiltio C1-C6 o hidrocarburo aromático C6-C14";
más preferentemente alquilo C1-C6 que puede estar sustituido con "alcoxi C1-C6 o alquiltio C1-C6, en donde el hidrógeno contenido en el alcoxi C1-C6 puede reemplazarse por 1 o más átomos de deuterio";
30 incluso más preferentemente alquilo C1-C6 que está sustituido con "alcoxi C1-C6 o alquiltio C1-C6, en donde el hidrógeno contenido en el alcoxi C1-C6 puede reemplazarse por 1 o más átomos de deuterio";
aún más preferentemente alquilo C1-C4 que está sustituido con un "alcoxi C1-C4 en donde el hidrógeno contenido en el alcoxi puede reemplazarse por 1 o más átomos de deuterio";
además, aún más preferentemente alquilo C1-C4 que está sustituido con un alcoxi C1-C4; y
además, aún más preferentemente metoximetilo.

35 El "alcoxi C1-C6" en el "alcoxi C1-C6 sustituido o sin sustituir" representado por R^1 , R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} incluyen aquellos mencionados anteriormente, preferentemente alcoxi C1-C4 y más preferentemente metoxi.

Ejemplos del "sustituyente" en el "alcoxi C1-C6 sustituido o sin sustituir" representado por R^1 , R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} incluyen aquellos mencionados anteriormente, preferentemente halógeno y más preferentemente flúor.

40 Cuando el sustituyente en el "alcoxi C1-C6 sustituido o sin sustituir" representado por R^1 , R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} es halógeno, el número del mismo no está particularmente limitado, pero es preferentemente 1 a 3 y más preferentemente 3.

45 El "alcoxi C1-C6 sustituido o sin sustituir" representado por R^1 , R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} es preferentemente alcoxi C1-C6 que puede estar sustituido con halógeno, más preferentemente alcoxi C1-C6, incluso más preferentemente alcoxi C1-C4 y aún más preferentemente metoxi.

Ejemplos del "alquenilo C2-C6" en el "alquenilo C2-C6 sustituido o sin sustituir" representado por R^1 , R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} incluyen aquellos mencionados anteriormente, preferentemente alquenilo C2-C4 y más preferentemente vinilo y 1-propenilo.

50 Ejemplos del "sustituyente" en el "alquenilo C2-C6 sustituido o sin sustituir" representado por R^1 , R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} incluyen aquellos mencionados anteriormente.

55 El "alquenilo C2-C6 sustituido o sin sustituir" representado por R^1 , R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} es preferentemente alquenilo C2-C6, más preferentemente alquenilo C2-C4, incluso más preferentemente vinilo y 1-propenilo y los más preferentemente 1-propenilo.

El "alquinilo C2-C6" en el "alquinilo C2-C6 sustituido o sin sustituir" representado por R^1 , R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} incluyen aquellos mencionados anteriormente, preferentemente alquinilo C2-C4 y más preferentemente etinilo.

60 Ejemplos del "sustituyente" en el "alquinilo C2-C6" representado por R^1 , R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} incluyen aquellos mencionados anteriormente.

El "alquinilo C2-C6 sustituido o sin sustituir" representado por R^1 , R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} es preferentemente alquinilo C2-C6, más preferentemente alquinilo C2-C4 e incluso más preferentemente etinilo.

65 Ejemplos del "sustituyente" en el "amino sustituido o sin sustituir" representado por R^1 , R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} incluyen

aquellos mencionados anteriormente;

preferentemente un grupo heterocíclico insaturado, monocíclico o policíclico, de 4 a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre o hidrocarburo aromático C6-C14;

5 más preferentemente un grupo heterocíclico insaturado, monocíclico o policíclico, de 4 a 6 miembros, que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre o hidrocarburo aromático C6-C10;

incluso más preferentemente un grupo heterocíclico, insaturado, monocíclico, de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno o hidrocarburo aromático C6-C10; y

10 aún más preferentemente fenilo o piridinilo.

El número de sustituyentes no está particularmente limitado, pero es preferentemente 1.

15 El "amino sustituido o sin sustituir" representado por R^1 , R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} es preferentemente amino que puede estar sustituido con "uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o policíclicos, de 4 a 10 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre; o hidrocarburo aromático C6-C14"; más preferentemente amino que puede estar sustituido con "uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o policíclicos, de 4 a 6 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre o hidrocarburo aromático C6-C10";

20 incluso más preferentemente amino que está sustituido con un "grupo heterocíclico, insaturado, monocíclico, de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno o hidrocarburo aromático C6-C10"; y aún más preferentemente amino que está sustituido con un "grupo fenilo o piridinilo"

25 Ejemplos del "grupo heterocíclico insaturado, monocíclico o policíclico, de 4 a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre" en el "grupo heterocíclico insaturado, monocíclico o policíclico, 4 a 10 miembros, sustituido o sin sustituir que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre" representado por R^1 , R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} incluyen aquellos mencionados anteriormente. El "grupo heterocíclico insaturado, monocíclico o policíclico, de 4 a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre" es preferentemente un grupo heterocíclico insaturado, monocíclico, de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos específicos incluyen pirazolilo, furilo, oxazolilo, etc. El "grupo heterocíclico insaturado, monocíclico o policíclico, de 4 a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre" es más preferentemente un grupo heterocíclico, insaturado, monocíclico, de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de

35 oxígeno; incluso más preferentemente furilo; y aún más preferentemente furan-2-ilo.

Ejemplos del "sustituyente" en el "grupo heterocíclico insaturado, monocíclico o policíclico, de 4 a 10 miembros, sustituido o sin sustituir que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre" representado por R^1 , R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} incluyen aquellos mencionados anteriormente.

40 El "grupo heterocíclico insaturado, monocíclico o policíclico, de 4 a 10 miembros, sustituido o sin sustituir que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre" representado por R^1 , R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} es preferentemente un grupo heterocíclico insaturado, monocíclico, de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre; más preferentemente un grupo heterocíclico, insaturado, monocíclico de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de

45 oxígeno; incluso más preferentemente furilo; y aún más preferentemente furan-2-ilo.

R^1 es preferentemente
halógeno,
50 ciano,
nitro,
alquilo C1-C6 que puede estar sustituido con "hidroxi, alcoxi C1-C6 en donde el hidrógeno contenido en el alcoxi puede reemplazarse por 1 o más átomos de deuterio, alquilio C1-C6 o hidrocarburo aromático C6-C14",
alcoxi C1-C6 que puede estar sustituido con halógeno,

55 alquenilo C2-C6,
alquinilo C2-C6,
amino que puede estar sustituido con "uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o policíclicos, de 4 a 10 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre o hidrocarburo aromático C6-C14", o un grupo heterocíclico insaturado, monocíclico o policíclico, de 4 a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y

60 azufre.

R^1 es más preferentemente
halógeno,
65 ciano,
nitro,

alquilo C1-C6 que puede estar sustituido con "alcoxi C1-C6 o alquiltio C1-C6, en donde el hidrógeno contenido en el alcoxi C1-C6 puede reemplazarse por 1 o más átomos de deuterio", alcoxi C1-C6 que puede estar sustituido con halógeno,

alquenilo C2-C6,

5 alquinilo C2-C6,

amino que puede estar sustituido con "uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o policíclicos, de 4 a 10 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre o hidrocarburo aromático C6-C14", o

10 un grupo heterocíclico insaturado, monocíclico o policíclico, de 4 a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

R¹ es incluso más preferentemente

halógeno,

15 alquilo C1-C6 que puede estar sustituido con "alcoxi C1-C6 o alquiltio C1-C6, en donde el hidrógeno contenido en el alcoxi C1-C6 puede reemplazarse por 1 o más átomos de deuterio", alcoxi C1-C6,

alquenilo C2-C6,

alquinilo C2-C6,

20 amino que puede estar sustituido con "uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos, de 4 a 6 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre o hidrocarburo aromático C6-C10", o un grupo heterocíclico insaturado, monocíclico, de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

R¹ es incluso más preferentemente

halógeno,

25 alquilo C1-C6 que está sustituido con "alcoxi C1-C6 o alquiltio C1-C6, en donde el hidrógeno contenido en el alcoxi C1-C6 puede reemplazarse por 1 o más átomos de deuterio", alquenilo C2-C6,

alquinilo C2-C6, o

un grupo heterocíclico insaturado, monocíclico, de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

30

R¹ es aún más preferentemente

halógeno,

alquilo C1-C4 que está sustituido con un alcoxi C1-C4 en donde el hidrógeno contenido en el alcoxi puede reemplazarse por 1 o más átomos de deuterio,

35 alquenilo C2-C6,

alquinilo C2-C6, o

un grupo heterocíclico, insaturado, monocíclico, de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno".

R¹ además, es aún más preferentemente alquilo C1-C4 que está sustituido con un alcoxi C1-C4.

40

R¹ además, es aún más preferentemente halógeno o metoximetilo.

R^{1a} es preferentemente

ciano,

45 nitro,

alquilo C1-C6 que puede estar sustituido con "hidroxi, alcoxi C1-C6 o alquiltio C1-C6, en donde el hidrógeno contenido en el alcoxi C1-C6 puede reemplazarse por 1 o más átomos de deuterio",

alcoxi C1-C6 que puede estar sustituido con halógeno,

alquenilo C2-C6,

50 alquinilo C2-C6,

amino que puede estar sustituido con "uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o policíclicos, de 4 a 10 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre o hidrocarburo aromático C6-C14", o

55 un grupo heterocíclico insaturado, monocíclico o policíclico, de 4 a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

R^{1a} es más preferentemente

alquilo C1-C6 que puede estar sustituido con "alcoxi C1-C6 o alquiltio C1-C6, en donde el hidrógeno contenido en el alcoxi C1-C6 puede reemplazarse por 1 o más átomos de deuterio",

60 alquenilo C2-C6,

alquinilo C2-C6,

amino que puede estar sustituido con "uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o policíclicos, de 4 a 10 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre o hidrocarburo aromático C6-C14", o

65 un grupo heterocíclico insaturado, monocíclico o policíclico, de 4 a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

R^{1a} es incluso más preferentemente

alquilo C1-C6 que puede estar sustituido con "alcoxi C1-C6 o alquiltio C1-C6, en donde el hidrógeno contenido en el alcoxi C1-C6 puede reemplazarse por 1 o más átomos de deuterio",

5 alquenilo C2-C6,

alquinilo C2-C6,

amino que puede estar sustituido con "uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos, de 4 a 6 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre o hidrocarburo aromático C6-C10", o un grupo heterocíclico insaturado, monocíclico, de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

R^{1a} es aún más preferentemente

alquilo C1-C6 que está sustituido con "alcoxi C1-C6 o alquiltio C1-C6, en donde el hidrógeno contenido en el alcoxi C1-C6 puede reemplazarse por 1 o más átomos de deuterio", alquenilo C2-C6,

15 alquinilo C2-C6, o

un grupo heterocíclico insaturado, monocíclico, de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

R^{1a} además, es aún más preferentemente

20 alquilo C1-C4 que está sustituido con un alcoxi C1-C4 en donde el hidrógeno contenido en el alcoxi puede reemplazarse por 1 o más átomos de deuterio,

alquenilo C2-C6,

alquinilo C2-C6, o

un grupo heterocíclico, insaturado, monocíclico, de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno.

25

R^{1a} además, es aún más preferentemente alquilo C1-C4 que está sustituido con un alcoxi C1-C4.

R^{1a} además, es aún más preferentemente metoximetilo.

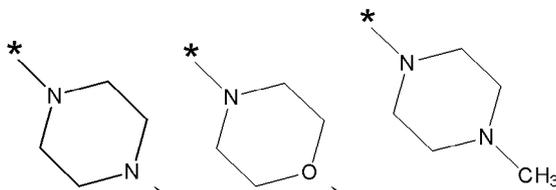
30 R^{1b} es preferentemente halógeno, alquilo C1-C6 o alcoxi C1-C6, más preferentemente halógeno e incluso más preferentemente flúor.

R^{1c} es preferentemente alcoxi C1-C6, más preferentemente alcoxi C1-C4 e incluso más preferentemente metoxi.

35 Los ejemplos del "sustituyente", cuando cada grupo representado por R² tiene un sustituyente, incluyen los mencionados anteriormente, y el número de sustituyentes es normalmente uno, dos o tres. Sin embargo, en la presente invención, el sustituyente que posee por cada grupo representado por R² no debe ser un grupo heterocíclico saturado sustituido o no sustituido que pueda tener al menos un heteroátomo idéntico o diferente seleccionado entre oxígeno y azufre, y tenga al menos un átomo de nitrógeno. Cuando cada grupo representado por

40 R² tiene un sustituyente, ejemplos del sustituyente que puede poseer el grupo heterocíclico saturado en el "grupo heterocíclico saturado sustituido o no sustituido que puede tener al menos un heteroátomo idéntico o diferente seleccionado de oxígeno y azufre, y tiene al menos un átomo de nitrógeno" excluido del "sustituyente" incluye los mencionados anteriormente; sin embargo, el sustituyente que puede poseer el grupo heterocíclico saturado incluye al menos alquilo. Por lo tanto, cuando cada grupo representado por R² tiene un sustituyente, este "sustituyente"

45 excluye, por ejemplo, los siguientes:



50 Ejemplos del "alquilo C3-C10" en el "alquilo C3-C10 sustituido o sin sustituir" representado por R² incluye aquellos mencionados anteriormente, preferentemente alquilo C3-C8 ramificado, más preferentemente alquilo C3-C6 ramificado e incluso más preferentemente *tert*-butilo.

Ejemplos del "sustituyente" en el "alquilo C3-C10 sustituido o sin sustituir" representado por R² incluye aquellos mencionados anteriormente. Sin embargo, el "sustituyente" es preferentemente halógeno, alcoxi C1-C6, cicloalquilo

55 C3-C7, o un "grupo heterocíclico insaturado, monocíclico o policíclico, de 4 a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre";

más preferentemente halógeno, cicloalquilo C3-C7, o un "grupo heterocíclico insaturado, monocíclico o policíclico, de 4 a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre";

60 incluso más preferentemente halógeno o cicloalquilo C3-C7;

aún más preferentemente halógeno; y
además, aún más preferentemente flúor.

5 El número de sustituyentes no está particularmente limitado, pero es preferentemente de 0 a 3 y más preferentemente 0 o 1.

10 El "alquilo C3-C10 sustituido o sin sustituir" representado por R^2 es preferentemente alquilo C3-C10 que puede estar sustituido con "halógeno, alcoxi C1-C6, cicloalquilo C3-C7, o uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o policíclicos, de 4 a 10 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre";

más preferentemente alquilo C3-C10 que puede estar sustituido con "halógeno, cicloalquilo C3-C7, o uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o policíclicos, de 4 a 10 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre";

15 incluso más preferentemente alquilo C3-C8 ramificado que puede estar sustituido con "halógeno o cicloalquilo C3-C7";

aún más preferentemente alquilo C3-C6 ramificado que puede estar sustituido con halógeno;
además, aún más preferentemente alquilo C3-C6 ramificado que puede estar sustituido con un átomo de halógeno; y
además, aún más preferentemente *tert*-butilo que puede estar sustituido con flúor.

20 En la Fórmula (I), ejemplos del "cicloalquilo C3-C7" en el "cicloalquilo C3-C7 sustituido o sin sustituir" representado por R^2 incluyen aquellos mencionados anteriormente, preferentemente cicloalquilo C3-C5, más preferentemente cicloalquilo C3-C4 e incluso más preferentemente ciclopropilo.

25 En la Fórmula (I'), ejemplos del "cicloalquilo C3-C4" en el "cicloalquilo C3-C4 sustituido o sin sustituir" representado por R^2 incluyen aquellos mencionados anteriormente, y preferentemente ciclopropilo.

30 En las Fórmulas (I) y (I'), ejemplos del "sustituyente" en el "cicloalquilo C3-C7 sustituido o sin sustituir" y el "cicloalquilo C3-C4 sustituido o sin sustituir" representado por R^2 incluyen aquellos mencionados anteriormente;
preferentemente halógeno, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C7 o haloalquilo C1-C6;

más preferentemente alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C7 o haloalquilo C1-C6;

incluso más preferentemente alquilo C1-C4 o cicloalquilo C3-C5;

aún más preferentemente metilo o ciclopropilo; y

además, aún más preferentemente metilo.

35 El número de sustituyentes no está particularmente limitado, pero es preferentemente de 0 a 3, más preferentemente 0 a 2 e incluso más preferentemente 1.

40 El "cicloalquilo C3-C7 sustituido o sin sustituir" representado por R^2 en la Fórmula (I) es preferentemente cicloalquilo C3-C7 que puede estar sustituido con "halógeno, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C7 o haloalquilo C1-C6";

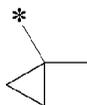
más preferentemente cicloalquilo C3-C7 que puede estar sustituido con "alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C7 o haloalquilo C1-C6";

incluso más preferentemente cicloalquilo C3-C7 que puede estar sustituido con "alquilo C1-C4 o cicloalquilo C3-C5";

aún más preferentemente cicloalquilo C3-C5 que puede estar sustituido con "alquilo C1-C4 o cicloalquilo C3-C5";

45 además, aún más preferentemente cicloalquilo C3-C4 que puede estar sustituido con un "alquilo C1-C4 o cicloalquilo C3-C5";

además, aún más preferentemente ciclopropilo, que puede estar sustituido con un "metilo o ciclopropilo"; y además, aún más preferentemente



50 El "cicloalquilo C3-C4 sustituido o sin sustituir" representado por R^2 en la Fórmula (I') es preferentemente cicloalquilo C3-C4 que puede estar sustituido con "halógeno, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C7 o haloalquilo C1-C6";

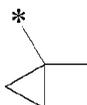
más preferentemente cicloalquilo C3-C4 que puede estar sustituido con "alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C7 o haloalquilo C1-C6";

55 incluso más preferentemente cicloalquilo C3-C4 que puede estar sustituido con "alquilo C1-C4 o cicloalquilo C3-C5";

aún más preferentemente cicloalquilo C3-C4 que puede estar sustituido con "alquilo C1-C4 o cicloalquilo C3-C5";

además, aún más preferentemente cicloalquilo, que puede estar sustituido con un "metilo o ciclopropilo"; y

además, aún más preferentemente



60

Ejemplos del "cicloalquilo puenteado C4-C12" en el "cicloalquilo puenteado C4-C12 sustituido o sin sustituir" representado por R^2 incluyen aquellos mencionados anteriormente, preferentemente cicloalquilo puenteado C5-C10 y más preferentemente

5



Ejemplos del "sustituyente" en el "cicloalquilo puenteado C4-C12 sustituido o sin sustituir" representado por R^2 incluye aquellos mencionados anteriormente.

10

El "cicloalquilo puenteado C4-C12 sustituido o sin sustituir" representado por R^2 es preferentemente cicloalquilo puenteado C4-C12, más preferentemente cicloalquilo puenteado C5-C10 y más preferentemente



15

Ejemplos del "alqueno C2-C6" en el "alqueno C2-C6 sustituido o sin sustituir" representado por R^2 incluye aquellos mencionados anteriormente, preferentemente alqueno C2-C4 y más preferentemente isopropeno.

Ejemplos del "sustituyente" en el "alqueno C2-C6 sustituido o sin sustituir" representado por R^2 incluye aquellos mencionados anteriormente, preferentemente halógeno y más preferentemente flúor.

20

El número de sustituyentes no está particularmente limitado, pero es preferentemente 1.

El "alqueno C2-C6 sustituido o sin sustituir" representado por R^2 es preferentemente alqueno C2-C6 que puede estar sustituido con halógeno, más preferentemente alqueno C2-C4 que puede estar sustituido con flúor e incluso más preferentemente fluoroisopropeno.

25

En la Fórmula (I), ejemplos del "cicloalqueno C3-C7" en el "cicloalqueno C3-C7 sustituido o sin sustituir" representado por R^2 incluyen aquellos mencionados anteriormente, y preferentemente cicloalqueno C3-C7.

30

En la Fórmula (I'), ejemplos del "cicloalqueno C3-C4" en el "cicloalqueno C3-C4 sustituido o sin sustituir" representado por R^2 incluyen aquellos mencionados anteriormente.

En las Fórmulas (I) y (I'), ejemplos del "sustituyente" en el "cicloalqueno C3-C7 sustituido o sin sustituir" y el "cicloalqueno C3-C4 sustituido o sin sustituir" representado por R^2 incluyen aquellos mencionados anteriormente.

35

En la Fórmula (I), el "cicloalqueno C3-C7 sustituido o sin sustituir" representado por R^2 es preferentemente cicloalqueno C3-C7 y más preferentemente cicloalqueno C3-C7.

En la Fórmula (I'), el "cicloalqueno C3-C4 sustituido o sin sustituir" representado por R^2 es preferentemente cicloalqueno C3-C4.

40

Ejemplos del "grupo heterocíclico, saturado, monocíclico o policíclico, de 4 a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre" en el "grupo heterocíclico, saturado, monocíclico o policíclico, de 4 a 10 miembros, sustituido o sin sustituir que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre" representado por R^2 incluyen aquellos mencionados anteriormente.

45

El "sustituyente" en el "grupo heterocíclico, saturado, monocíclico o policíclico, de 4 a 10 miembros, sustituido o sin sustituir que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre" representado por R^2 incluyen aquellos mencionados anteriormente.

50

R^2 en la Fórmula (I) es preferentemente alqueno C3-C10 sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C3-C7 sustituido o sin sustituir, cicloalquilo puenteado C4-C12 sustituido o sin sustituir, alqueno C2-C6 sustituido o sin sustituir o cicloalqueno C3-C7 sustituido o sin sustituir, con la condición de que cuando cada grupo representado por R^2 tenga un sustituyente, el sustituyente no debe ser un grupo heterocíclico saturado sustituido o no sustituido que pueda tener al menos un heteroátomo idéntico o diferente seleccionado entre oxígeno y azufre, y tenga al menos un átomo

55

de nitrógeno".

R² es más preferentemente

5 alquilo C3-C10 que puede estar sustituido con "halógeno, alcoxi C1-C6, cicloalquilo C3-C7, o uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o policíclicos, de 4 a 10 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre", cicloalquilo C3-C7 que puede estar sustituido con "halógeno, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C7 o haloalquilo C1-C6", cicloalquilo puenteado C4-C12, alqueno C2-C6 que puede estar sustituido con halógeno o cicloalqueno C3-C7.

10 R² es incluso más preferentemente

alquilo C3-C10 que puede estar sustituido con "halógeno, cicloalquilo C3-C7, o uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o policíclicos, de 4 a 10 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre", cicloalquilo C3-C7 que puede estar sustituido con "alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C7 o haloalquilo C1-C6", cicloalquilo puenteado C4-C12, o cicloalqueno C3-C7.

R² es aún más preferentemente

20 alquilo C3-C10 que puede estar sustituido con "halógeno, cicloalquilo C3-C7, o uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o policíclicos, de 4 a 10 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre", cicloalquilo C3-C7 que puede estar sustituido con "alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C7 o haloalquilo C1-C6", o cicloalquilo puenteado C4-C12.

R² además, es aún más preferentemente

25 cicloalquilo C3-C8 ramificado que puede estar sustituido con "halógeno o cicloalquilo C3-C7", cicloalquilo C3-C7 que puede estar sustituido con "alquilo C1-C4 o cicloalquilo C3-C5", o cicloalquilo puenteado C4-C12.

R² además, es aún más preferentemente

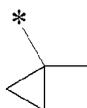
30 alquilo C3-C6 ramificado que puede estar sustituido con halógeno, o cicloalquilo C3-C7 que puede estar sustituido con "alquilo C1-C4 o cicloalquilo C3-C5".

R² además, es aún más preferentemente

35 alquilo C3-C6 ramificado que puede estar sustituido con halógeno, o cicloalquilo C3-C5 que puede estar sustituido con "alquilo C1-C4 o cicloalquilo C3-C5".

R² además, es aún más preferentemente cicloalquilo C3-C5 que puede estar sustituido con un alquilo C1-C4.

40 R² además, es aún más preferentemente



45 Además, R² en la Fórmula (I) es preferentemente alquilo C3-C10 sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C3-C4 sustituido o sin sustituir, cicloalquilo puenteado C4-C12 sustituido o sin sustituir, alqueno C2-C6 sustituido o sin sustituir o cicloalqueno C3-C4 sustituido o sin sustituir, con la condición de que cuando cada grupo representado por R² tenga un sustituyente, el sustituyente no debe ser un grupo heterocíclico saturado sustituido o no sustituido que pueda tener al menos un heteroátomo idéntico o diferente seleccionado entre oxígeno y azufre, y tenga al menos un átomo de nitrógeno".

R² es más preferentemente

50 alquilo C3-C10 que puede estar sustituido con "halógeno, alcoxi C1-C6, cicloalquilo C3-C7, o uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o policíclicos, de 4 a 10 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre", cicloalquilo C3-C4 que puede estar sustituido con "halógeno, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C7 o haloalquilo C1-C6", cicloalquilo puenteado C4-C12, alqueno C2-C6 que puede estar sustituido con halógeno o cicloalqueno C3-C4.

R² es incluso más preferentemente

60 alquilo C3-C10 que puede estar sustituido con "halógeno, cicloalquilo C3-C7, o uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o policíclicos, de 4 a 10 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre", cicloalquilo C3-C4 que puede estar sustituido con "alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C7 o haloalquilo C1-C6",

cicloalquilo puenteado C4-C12 o cicloalqueno C3-C4.

R² es aún más preferentemente

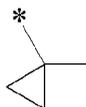
5 alquilo C3-C10 que puede estar sustituido con "halógeno, cicloalquilo C3-C7, o uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o policíclicos, de 4 a 10 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre", cicloalquilo C3-C4 que puede estar sustituido con "alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C7 o haloalquilo C1-C6", o cicloalquilo puenteado C4-C12.

10 R² además, es aún más preferentemente cicloalquilo C3-C8 ramificado que puede estar sustituido con "halógeno o cicloalquilo C3-C7", cicloalquilo C3-C4 que puede estar sustituido con "alquilo C1-C4 o cicloalquilo C3-C5", o cicloalquilo puenteado C4-C12.

15 R² además, es aún más preferentemente alquilo C3-C6 ramificado que puede estar sustituido con halógeno, o cicloalquilo C3-C4 que puede estar sustituido con "alquilo C1-C4 o cicloalquilo C3-C5".

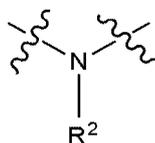
20 R² además, es aún más preferentemente cicloalquilo C3-C4 que puede estar sustituido con un alquilo C1-C4.

R² además, es aún más preferentemente



25 Es preferible que R² esté unido al átomo de nitrógeno contenido en la estructura básica de pirrolopirimidina o pirazolopirimidina en las Fórmulas (I) e (I') a través del átomo de carbono entre los átomos contenidos en R², y que el número de átomos de hidrógeno que posee el carbono átomo es 0 o 1. Es decir, se prefiere que en la siguiente parte de las Fórmulas (I) y (I'):

30



35 el átomo de carbono contenido en R² y el átomo de nitrógeno anterior estén unidos entre sí, y que el átomo de carbono tenga 0 o 1 átomo de hidrógeno. En R², el número de átomos de hidrógeno que posee el átomo de carbono es más preferentemente 0.

Los ejemplos del "sustituyente", cuando cada grupo representado por R³ tiene un sustituyente, incluyen los mencionados anteriormente, y el número de los mismos es normalmente uno, dos o tres.

40 Ejemplos del "halógeno" representado por R³ incluyen aquellos mencionados anteriormente; y preferentemente flúor, cloro y bromo.

45 Ejemplos del "alquilo C1-C6" en el "alquilo C1-C6 sustituido o sin sustituir" representado por R³ incluye aquellos mencionados anteriormente, preferentemente alquilo C1-C4, más preferentemente metilo o etilo e incluso más preferentemente metilo.

Ejemplos del "sustituyente" en el "sustituido o sin sustituir alquilo C1-C6" representado por R³ incluyen aquellos mencionados anteriormente, y preferentemente hidroxilo u oxo.

50 El número de sustituyentes no está particularmente limitado, pero es preferentemente 0 o 1 y más preferentemente 0.

55 El "alquilo C1-C6 sustituido o sin sustituir" representado por R³ es preferentemente alquilo C1-C6 que puede estar sustituido con hidroxilo u oxo, más preferentemente alquilo C1-C4 que puede estar sustituido con hidroxilo u oxo, incluso más preferentemente alquilo C1-C4 e incluso más preferentemente metilo.

El "alcoxi C1-C6" en el "alcoxi C1-C6 sustituido o sin sustituir" representado por R³ incluyen aquellos mencionados

anteriormente, preferentemente alcoxi C1-C4 y más preferentemente metoxi o etoxi.

Ejemplos del "sustituyente" en el "alcoxi C1-C6 sustituido o sin sustituir" representado por R³ incluyen aquellos mencionados anteriormente;

- 5 preferentemente halógeno, alcoxi C1-C6, cicloalquilo C3-C7 o un grupo heterocíclico saturado, monocíclico, de 4 a 10 miembros que puede estar sustituido con oxígeno y contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre;
 10 más preferentemente halógeno, alcoxi C1-C4, cicloalquilo C3-C7 o un grupo heterocíclico, saturado, monocíclico, de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre;
 incluso más preferentemente alcoxi C1-C4, cicloalquilo C3-C7 o un grupo heterocíclico, saturado, monocíclico, de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno; y
 aún más preferentemente tetrahidrofuranóilo.

- 15 El número de sustituyentes no está particularmente limitado, pero es preferentemente 0 o 1 y más preferentemente 1.

- El "alcoxi C1-C6 sustituido o sin sustituir" representado por R³ es preferentemente alcoxi C1-C6 que puede estar sustituido con halógeno, alcoxi C1-C6, cicloalquilo C3-C7, o uno o más grupos heterocíclicos, saturados, monocíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con oxo y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre";
 20 más preferentemente alcoxi C1-C4 que puede estar sustituido con "halógeno, alcoxi C1-C4, cicloalquilo C3-C7, o uno o más grupos heterocíclicos saturados, monocíclicos, de 4 a 6 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre";
 25 incluso más preferentemente alcoxi C1-C4 que puede estar sustituido con "alcoxi C1-C4, cicloalquilo C3-C7 o uno o más grupos heterocíclicos, saturados, monocíclicos, de 4 a 6 miembros que contienen un átomo de oxígeno";
 aún más preferentemente alcoxi C1-C4 que puede estar sustituido con "uno o más grupos heterocíclicos, saturados, monocíclicos, de 4 a 6 miembros que contienen un átomo de oxígeno"; y
 además, aún más preferentemente etoxi o tetrahidrofuranóilmetoxi.

- 30 El "alquiltio C1-C6" en el "sustituido o sin sustituir alquiltio C1-C6" representado por R³ incluyen aquellos mencionados anteriormente, preferentemente alquiltio C1-C4 y más preferentemente metiltio.

- 35 Ejemplos del "sustituyente" en el "alquiltio C1-C6 sustituido o sin sustituir" representado por R³ incluyen aquellos mencionados anteriormente.

El número de sustituyentes no está particularmente limitado, pero es preferentemente 0 o 1 y más preferentemente 0.

- 40 El "alquiltio C1-C6 sustituido o sin sustituir" representado por R³ es preferentemente alquiltio C1-C6, más preferentemente alquiltio C1-C4 e incluso más preferentemente metiltio.

El "cicloalquilo C3-C7" en el "cicloalquilo C3-C7 sustituido o sin sustituir" representado por R³ incluyen aquellos mencionados anteriormente, y preferentemente ciclopropilo.

- 45 Ejemplos del "sustituyente" en el "cicloalquilo C3-C7 sustituido o sin sustituir" representado por R³ incluyen aquellos mencionados anteriormente.

- 50 El "cicloalquilo C3-C7 sustituido o sin sustituir" representado por R³ es preferentemente cicloalquilo C3-C7, más preferentemente cicloalquilo C3-C5 e incluso más preferentemente ciclopropilo.

Ejemplos del "alqueno C2-C6" en el "alqueno C2-C6 sustituido o sin sustituir" representado por R³ incluye aquellos mencionados anteriormente, preferentemente alqueno C2-C4 e incluso más preferentemente vinilo.

- 55 Ejemplos del "sustituyente" en el "sustituido o sin sustituir alqueno C2-C6" representado por R³ incluyen aquellos mencionados anteriormente y preferentemente hidroxilo.

El número de sustituyentes no está particularmente limitado, pero es preferentemente 0 o 1 y más preferentemente 0.

- 60 El "alqueno C2-C6 sustituido o sin sustituir" representado por R³ es preferentemente alqueno C2-C6 que puede estar sustituido con "hidroxilo";
 más preferentemente alqueno C2-C4 que puede estar sustituido con "hidroxilo";
 incluso más preferentemente alqueno C2-C4; y
 65 aún más preferentemente vinilo.

Ejemplos del "alquinilo C2-C6" en el "alquinilo C2-C6 sustituido o sin sustituir" representado por R^3 incluye aquellos mencionados anteriormente, preferentemente alquinilo C2-C4 y más preferentemente etinilo o propinilo.

El número de triples enlaces en el "alquinilo C2-C6" es preferentemente 1, y la posición del triple enlace está dispuesto preferentemente entre el átomo de carbono unido a la estructura básica de 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y un átomo de carbono adyacente al átomo de carbono.

Ejemplos del "sustituyente" en el "sustituido o sin sustituir alquinilo C2-C6" representado por R^3 incluyen aquellos mencionados anteriormente y preferentemente hidroxilo, alcoxi C1-C6,

amino que puede estar sustituido con R^4 , alquilsililoxi C1-C6,

cicloalquilo C3-C7 que puede estar sustituido con "hidroxilo u oxo", hidrocarburo aromático C6-C14 que puede estar sustituido con R^5 ,

uno o más grupos heterocíclicos, saturados, monocíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con R^6 y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o policíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con R^7 y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o oxo heterocíclico insaturado que puede estar sustituido con halógeno, en donde el anillo heterocíclico insaturado es un anillo heterocíclico insaturado, monocíclico o policíclico, de 4 a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

El "alcoxi C1-C6" mencionado anteriormente como un ejemplo del sustituyente en el "alquinilo C2-C6 sustituido o sin sustituir" representado por R^3 es preferentemente alcoxi C1-C4 y más preferentemente metoxi.

R^4 en el "amino que puede estar sustituido con R^4 " mencionado anteriormente como un ejemplo del sustituyente en el "alquinilo C2-C6 sustituido o sin sustituir" representado por R^3 es preferentemente alquilo C1-C6, alcoxi C1-C4 alquilo C1-C6 o carbamoilo que puede estar sustituido con cicloalquilo C3-C7.

El "amino que puede estar sustituido con R^4 " mencionado anteriormente como un ejemplo del sustituyente en el "alquinilo C2-C6 sustituido o sin sustituir" representado por R^3 es preferentemente amino que puede estar sustituido con R^4 , en donde R^4 es alquilo C1-C4 o alcoxi C1-C4 alquilo C1-C4; y más preferentemente amino que puede estar sustituido con R^4 , en donde R^4 es metilo o metoxietilo.

El "alquilsililoxi C1-C6" mencionado anteriormente como un ejemplo del sustituyente en el "alquinilo C2-C6 sustituido o sin sustituir" representado por R^3 es preferentemente tri-alquilsililoxi C1-C6, y más preferentemente *terc*-butildimetilsililoxi.

El cicloalquilo C3-C7 que puede estar sustituido con "hidroxilo u oxo" mencionado anteriormente como un ejemplo del sustituyente en el "alquinilo C2-C6 sustituido o sin sustituir" representado por R^3 es preferentemente cicloalquilo C3-C7 que puede estar sustituido con "hidroxilo".

R^5 en el "hidrocarburo aromático C6-C14 que puede estar sustituido con R^5 " mencionado anteriormente como un ejemplo del sustituyente en el "alquinilo C2-C6 sustituido o sin sustituir" representado por R^3 es preferentemente halógeno,

alquilamino C1-C4 que puede estar sustituido con uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos, de 4 a 10 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o alcoxi C1-C6.

El "hidrocarburo aromático C6-C14 que puede estar sustituido con R^5 " mencionado anteriormente como un ejemplo del sustituyente en el "alquinilo C2-C6 sustituido o sin sustituir" representado por R^3 es preferentemente fenilo que puede estar sustituido con R^5 , en donde R^5 es halógeno, metilamino que puede estar sustituido con uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos, de 4 a 6 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre o alcoxi C1-C4; y más preferentemente fenilo que puede estar sustituido con R^5 , en donde R^5 es halógeno.

R^6 en el "uno o más grupos heterocíclicos, saturados, monocíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con R^6 y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre" mencionado anteriormente como un ejemplo del sustituyente en el "alquinilo C2-C6 sustituido o sin sustituir" representado por R^3 es preferentemente hidroxilo, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6 u oxo.

El "uno o más grupos heterocíclicos, saturados, monocíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con R^6 y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre" mencionados anteriormente como un ejemplo del sustituyente en el "alquinilo C2-C6 sustituido o sin sustituir" representado por R^3 son preferentemente "uno o más grupos heterocíclicos saturados, monocíclicos, de 4 a 6 miembros que pueden estar sustituidos con R^6 y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes

seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre", en donde R⁶ es hidroxilo, alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4 u oxo; más preferentemente "uno o más grupos heterocíclicos saturados, monocíclicos, de 4 a 6 miembros que pueden estar sustituidos con R⁶ y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre", en donde R⁶ es hidroxilo, alquilo C1-C4 u oxo;

5 incluso más preferentemente "uno o más grupos heterocíclicos saturados, monocíclicos, de 4 a 6 miembros que pueden estar sustituidos con R⁶ y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre", en donde R⁶ es hidroxilo o metilo; y aún más preferentemente morfolino, tetrahidropirano, pirrolidino, piperidino u oxetano que puede estar sustituido con R⁶, en donde R⁶ es hidroxilo o metilo.

10 R⁷ en el "uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o policíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con R⁷ y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre" mencionado anteriormente como un ejemplo del sustituyente en el "alquilo C2-C6 sustituido o sin sustituir" representado por R³ es halógeno, ciano, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6 o amino.

15 El "uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o policíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con R⁷ y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre" son preferentemente "uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o bicíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con R⁷ y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre", en donde R⁷ es halógeno, ciano, alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4 o amino;

20 más preferentemente "uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o bicíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con R⁷ y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre", en donde R⁷ es alquilo C1-C4 o amino; y
25 incluso más preferentemente pirazolilo, imidazo[1,2-b]piridazino, imidazolilo, piridino, tiazolilo o furo[3,2-b]piridino que puede estar sustituido con R⁷, en donde R⁷ es alquilo C1-C4 o amino.

El "oxi heterocíclico insaturado que puede estar sustituido con halógeno, en donde el anillo heterocíclico insaturado es un anillo heterocíclico insaturado, monocíclico o policíclico, de 4 a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre" mencionado anteriormente como un ejemplo del sustituyente en el "alquilo C2-C6 sustituido o sin sustituir" representado por R³ es preferentemente "oxi heterocíclico insaturado que puede estar sustituido con halógeno, en donde el anillo heterocíclico insaturado es un anillo heterocíclico insaturado, monocíclico, de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre", y más preferentemente "piridinilo que puede estar sustituido con halógeno".

30 El número de sustituyentes en el "alquilo C2-C6" en el "alquilo C2-C6 sustituido o sin sustituir" representado por R³ no está particularmente limitado, pero es preferentemente 1.

40 El "alquilo C2-C6 sustituido o sin sustituir" representado por R³ es preferentemente alquilo C2-C6 que puede estar sustituido con

"hidroxilo,

alcoxi C1-C6,

45 amino que puede estar sustituido con R⁴, en donde R⁴ es alquilo C1-C6, alcoxi C1-C4 alquilo C1-C6 o carbamilo que puede estar sustituido con cicloalquilo C3-C7,

alquilsililo C1-C6,

cicloalquilo C3-C7 que puede estar sustituido con "hidroxilo u oxo",

50 hidrocarburo aromático C6-C14 que puede estar sustituido con R⁵, en donde R⁵ es halógeno, alquilamino C1-C4 que puede estar sustituido con uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos, de 4 a 10 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o alcoxi C1-C6,

uno o más grupos heterocíclicos, saturados, monocíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con R⁶ y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde R⁶ es hidroxilo, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6 u oxo,

55 uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o policíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con R⁷ y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde R⁷ es halógeno, ciano, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6 o amino, u

oxi heterocíclico insaturado que puede estar sustituido con halógeno, en donde el anillo heterocíclico insaturado es un anillo heterocíclico insaturado, monocíclico o policíclico, de 4 a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre",

60 siempre que la posición del triple enlace del alquilo C2-C6 esté dispuesto entre el átomo de carbono unido a la estructura básica de 7H-pirrol[2,3-d]pirimidina y un átomo de carbono adyacente al átomo de carbono; más preferentemente alquilo C2-C6 que puede estar sustituido con

"hidroxilo,

alcoxi C1-C4,

65 amino que puede estar sustituido con R⁴, en donde R⁴ es alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4 alquilo C1-C4 o carbamilo

que puede estar sustituido con cicloalquilo C3-C5, tri-alkuilsililoxi C1-C6, cicloalquilo C3-C7 que puede estar sustituido con "hidroxi u oxo", fenilo que puede estar sustituido con R⁵, en donde R⁵ es halógeno, metilamino que puede estar sustituido con uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos, de 4 a 6 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o alcoxi C1-C4,

5 uno o más grupos heterocíclicos, saturados, monocíclicos, de 4 a 6 miembros que pueden estar sustituidos con R⁶ y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde R⁶ es hidroxi, alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4 u oxo,

10 uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o bicíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con R⁷ y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde R⁷ es halógeno, ciano, alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4 o amino, u

15 oxi heterocíclico insaturado que puede estar sustituido con halógeno, en donde el anillo heterocíclico insaturado es un anillo heterocíclico insaturado, monocíclico, de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre",

siempre que la posición del triple enlace del alquinilo C2-C6 esté dispuesto entre el átomo de carbono unido a la estructura básica de 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y un átomo de carbono adyacente al átomo de carbono; incluso más preferentemente alquinilo C2-C6 que puede estar sustituido con

"hidroxi, alcoxi C1-C4,

20 amino que puede estar sustituido con R⁴, en donde R⁴ es alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4 alquilo C1-C4 o carbamoilo que puede estar sustituido con cicloalquilo C3-C5, tri-alkuilsililoxi C1-C6, cicloalquilo C3-C7 que puede estar sustituido con "hidroxi u oxo", fenilo que puede estar sustituido con R⁵, en donde R⁵ es halógeno,

25 "uno o más grupos heterocíclicos saturados, monocíclicos, de 4 a 6 miembros que pueden estar sustituidos con R⁶ y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre", en donde R⁶ es hidroxi, alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4 u oxo,

"uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o bicíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con R⁷ y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre", en donde R⁷ es halógeno, ciano, alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4 o amino, u

30 oxi heterocíclico insaturado que puede estar sustituido con halógeno, en donde el anillo heterocíclico insaturado es un anillo heterocíclico insaturado, monocíclico, de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre",

siempre que la posición del triple enlace del alquinilo C2-C6 esté dispuesto entre el átomo de carbono unido a la estructura básica de 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y un átomo de carbono adyacente al átomo de carbono;

35 aún más preferentemente alquinilo C2-C6 que puede estar sustituido con "hidroxi, amino que puede estar sustituido con R⁴, en donde R⁴ es alquilo C1-C4 o alcoxi C1-C4 alquilo C1-C4, cicloalquilo C3-C7 que puede estar sustituido con hidroxi, fenilo que puede estar sustituido con R⁵, en donde R⁵ es halógeno,

40 "uno o más grupos heterocíclicos saturados, monocíclicos, de 4 a 6 miembros que pueden estar sustituidos con R⁶ y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre", en donde R⁶ es hidroxi, alquilo C1-C4 u oxo, o

"uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o bicíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con R⁷ y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre", en donde R⁷ es halógeno, ciano, alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4 o amino",

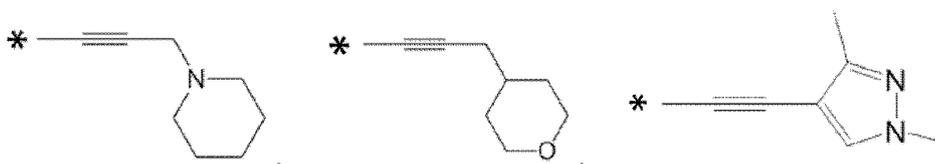
45 siempre que la posición del triple enlace del alquinilo C2-C6 esté dispuesto entre el átomo de carbono unido a la estructura básica de 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y un átomo de carbono adyacente al átomo de carbono; y además, aún más preferentemente alquinilo C2-C6 que puede estar sustituido con "hidroxi, amino que puede estar sustituido con R⁴, en donde R⁴ es metilo o metoxietilo,

50 cicloalquilo C3-C7 que puede estar sustituido con hidroxi,

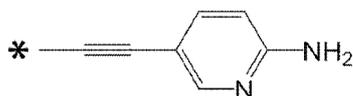
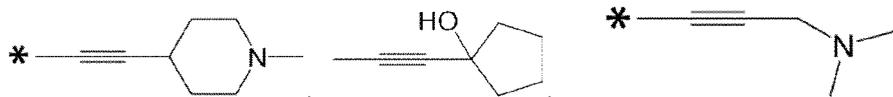
"uno o más grupos heterocíclicos saturados, monocíclicos, de 4 a 6 miembros que pueden estar sustituidos con R⁶ y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre", en donde R⁶ es hidroxi o metilo, o "uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o bicíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con R⁷ y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre", en donde R⁷ es alquilo C1-C4 o amino",

55 siempre que la posición del triple enlace del alquinilo C2-C6 esté dispuesto entre el átomo de carbono unido a la estructura básica de 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y un átomo de carbono adyacente al átomo de carbono.

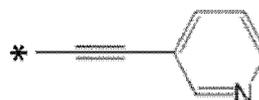
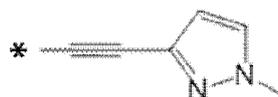
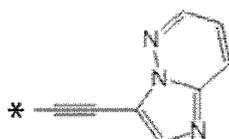
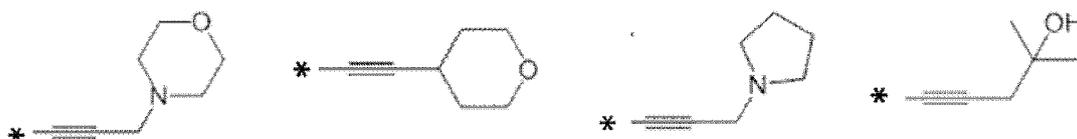
Los ejemplos específicos preferidos incluyen



60



5



10

Ejemplos del "sustituyente" en el "amino sustituido o sin sustituir" representado por R^3 incluyen aquellos mencionados anteriormente.

15 Ejemplos del "sustituyente" en el "carbamoilo sustituido o sin sustituir" representado por R^3 incluyen aquellos mencionados anteriormente.

Ejemplos del "hidrocarburo aromático C6-C14" en el "hidrocarburo aromático C6-C14 sustituido o sin sustituir" representado por R^3 incluyen aquellos mencionados anteriormente y preferentemente fenilo.

20

Ejemplos del "sustituyente" en el "hidrocarburo aromático C6-C14 sustituido o sin sustituir" representado por R^3 incluyen aquellos mencionados anteriormente;

preferentemente

hidroxi,

25 alquilo C1-C6 que puede estar sustituido con hidroxi,

formilo, o

uno o más grupos heterocíclicos, saturados, monocíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con alquilo C1-C6 y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

30 más preferentemente hidroxi,

alquilo C1-C4 que puede estar sustituido con hidroxi,

formilo, o

uno o más grupos heterocíclicos, saturados, monocíclicos, de 4 a 6 miembros que pueden estar sustituidos con alquilo C1-C4 y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

35

incluso más preferentemente

hidroxi,
alquilo C1-C4 que puede estar sustituido con hidroxi, o
formilo; y
aún más preferentemente

5 hidroxi, o
alquilo C1-C4 que puede estar sustituido con hidroxi.

El número de sustituyentes no está particularmente limitado, pero es preferentemente 0 o 1 y más preferentemente 1.

10 El "hidrocarburo aromático C6-C14 sustituido o sin sustituir" representado por R³ es preferentemente un hidrocarburo aromático C6-C14 que puede estar sustituido con "hidroxi,
alquilo C1-C6 que puede estar sustituido con hidroxi,
formilo, o

15 uno o más grupos heterocíclicos, saturados, monocíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con alquilo C1-C6 y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre";

más preferentemente fenilo que puede estar sustituido con "hidroxi,
alquilo C1-C4 que puede estar sustituido con hidroxi,
formilo, o

20 uno o más grupos heterocíclicos, saturados, monocíclicos, de 4 a 6 miembros que pueden estar sustituidos con alquilo C1-C4 y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre"; incluso más preferentemente fenilo que puede estar sustituido con "hidroxi,
alquilo C1-C4 que puede estar sustituido con hidroxi, o

25 formilo"; y
aún más preferentemente fenilo que puede estar sustituido con "hidroxi, o
alquilo C1-C4 que puede estar sustituido con hidroxi".

30 Ejemplos del "grupo heterocíclico, saturado, monocíclico o policíclico, de 4 a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre" en el "grupo heterocíclico, saturado, monocíclico o policíclico, de 4 a 10 miembros, sustituido o sin sustituir que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre" representado por R³ incluyen aquellos mencionados anteriormente.

35 Ejemplos del "sustituyente" en el "grupo heterocíclico, saturado, monocíclico o policíclico, de 4 a 10 miembros, sustituido o sin sustituir que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre" representado por R³ incluyen aquellos mencionados anteriormente.

40 El "grupo heterocíclico insaturado, monocíclico o policíclico, de 4 a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre" en el "grupo heterocíclico insaturado, monocíclico o policíclico, 4 a 10 miembros, sustituido o sin sustituir que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre" representado por R³ incluyen aquellos mencionados anteriormente; preferentemente un grupo heterocíclico insaturado, monocíclico o policíclico, de 4 a 6 miembros que
45 contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre; más preferentemente un grupo heterocíclico, insaturado, monocíclico, de 4 a 6 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno; e incluso más preferentemente pirazolilo.

Ejemplos del "sustituyente" en el "grupo heterocíclico insaturado, monocíclico o policíclico, de 4 a 10 miembros, sustituido o sin sustituir que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre" representado por R³ incluyen aquellos mencionados anteriormente;
50 preferentemente halógeno, alquilo C1-C6 que puede estar sustituido con hidroxi o amino que puede estar sustituido con alquil C1-C6(carbonilo);

más preferentemente halógeno, alquilo C1-C4 que puede estar sustituido con hidroxi o amino que puede estar
55 sustituido con alquil C1-C4(carbonilo); y
incluso más preferentemente flúor, metilo que puede estar sustituido con hidroxi o acetilamino.

El número de sustituyentes no está particularmente limitado, pero es preferentemente 0 o 1 y más preferentemente 1.

60 El "grupo heterocíclico insaturado, monocíclico o policíclico, de 4 a 10 miembros, sustituido o sin sustituir que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre" representado por R³ es preferentemente un grupo heterocíclico, insaturado, monocíclico, de 4 a 6 miembros que puede estar sustituido con "halógeno, alquilo C1-C6 que puede estar sustituido con hidroxi, o amino que puede estar sustituido
65 con alquil C1-C6(carbonilo)" y contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

- más preferentemente un grupo heterocíclico, insaturado, monocíclico, de 4 a 6 miembros que puede estar sustituido con "halógeno, alquilo C1-C4 que puede estar sustituido con hidroxilo, o amino que puede estar sustituido con alquil C1-C4(carbonilo)" y contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre;
- 5 incluso más preferentemente un grupo heterocíclico insaturado, monocíclico, de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre; aún más preferentemente un grupo heterocíclico, insaturado, monocíclico, de 4 a 6 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno; y además, aún más preferentemente pirazolilo.
- 10 R³ es preferentemente hidrógeno, halógeno, ciano,
- 15 alquilo C1-C6 sustituido o sin sustituir, alcoxi C1-C6 sustituido o sin sustituir, alquiltio C1-C6 sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C3-C7 sustituido o sin sustituir, alquenilo C2-C6 sustituido o sin sustituir,
- 20 alquinilo C2-C6 sustituido o sin sustituir, siempre que la posición del triple enlace del alquinilo C2-C6 esté dispuesto entre el átomo de carbono unido a la estructura básica de 7H-pirrolol[2,3-d]pirimidina y un átomo de carbono adyacente al átomo de carbono, hidrocarburo aromático C6-C14 sustituido o sin sustituir, o un grupo heterocíclico insaturado, monocíclico, de 4 a 10 miembros, sustituido o sin sustituir que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre.
- 25 R³ es más preferentemente hidrógeno, halógeno, ciano,
- 30 alquilo C1-C6 que puede estar sustituido con hidroxilo u oxo, alcoxi C1-C6 que puede estar sustituido con
- 35 "halógeno, alcoxi C1-C6, cicloalquilo C3-C7, o uno o más grupos heterocíclicos, saturados, monocíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con oxo y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre",
- 40 alquiltio C1-C6, cicloalquilo C3-C7, alquenilo C2-C6 que puede estar sustituido con "hidroxilo", alquinilo C2-C6 que puede estar sustituido con
- 45 "hidroxilo, alcoxi C1-C6, amino que puede estar sustituido con R⁴, en donde R⁴ es alquilo C1-C6, alcoxi C1-C4 alquilo C1-C6 o carbamoilo que puede estar sustituido con cicloalquilo C3-C7, alquilsililoxi C1-C6,
- 50 cicloalquilo C3-C7 que puede estar sustituido con "hidroxilo u oxo", hidrocarburo aromático C6-C14 que puede estar sustituido con R⁵, en donde R⁵ es halógeno, alquilamino C1-C4 que puede estar sustituido con uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos, de 4 a 10 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o alcoxi C1-C6,
- 55 uno o más grupos heterocíclicos, saturados, monocíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con R⁶ y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde R⁶ es hidroxilo, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6 u oxo,
- 60 uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o policíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con R⁷ y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde R⁷ es halógeno, ciano, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6 o amino, u oxo heterocíclico insaturado que puede estar sustituido con halógeno, en donde el anillo heterocíclico insaturado es un anillo heterocíclico insaturado, monocíclico o policíclico, de 4 a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre", siempre que la posición del triple enlace del alquinilo C2-C6 esté dispuesto entre el átomo de carbono unido a la estructura básica de 7H-pirrolol[2,3-d]pirimidina y un átomo de carbono adyacente al átomo de carbono,
- 65

hidrocarburo aromático C6-C14 que puede estar sustituido con

"hidroxi,
alquilo C1-C6 que puede estar sustituido con hidroxilo, formilo, o
5 uno o más grupos heterocíclicos, saturados, monocíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con
alquilo C1-C6 y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y
azufre", o

10 un grupo heterocíclico, insaturado, monocíclico, de 4 a 6 miembros que puede estar sustituido con

"halógeno,
alquilo C1-C6 que puede estar sustituido con hidroxilo o amino que puede estar sustituido con alquil C1-
C6(carbonilo)",

15 y contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

R³ es incluso más preferentemente

hidrógeno,
halógeno,
20 ciano,
alquilo C1-C4 que puede estar sustituido con hidroxilo u oxo,
alcoxi C1-C6 que puede estar sustituido con

"halógeno,
25 alcoxi C1-C6,
cicloalquilo C3-C7, o
uno o más grupos heterocíclicos, saturados, monocíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con
oxo y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre,

30 alquiltio C1-C4,
cicloalquilo C3-C5,
alquenilo C2-C6 que puede estar sustituido con "hidroxilo",
alquinilo C2-C6 que puede estar sustituido con

"hidroxilo,
35 alcoxi C1-C6,
amino que puede estar sustituido con R⁴, en donde R⁴ es alquilo C1-C6, alcoxi C1-C4 alquilo C1-C6 o
carbamoilo que puede estar sustituido con cicloalquilo C3-C7,
alquilsililoxi C1-C6,

40 cicloalquilo C3-C7 que puede estar sustituido con "hidroxilo u oxo",
hidrocarburo aromático C6-C14 que puede estar sustituido con R⁵, en donde R⁵ es halógeno, alquilamino C1-C4
que puede estar sustituido con uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos, de 4 a 10 miembros
que contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o
alcoxi C1-C6,

45 uno o más grupos heterocíclicos, saturados, monocíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con
R⁶ y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en
donde R⁶ es hidroxilo, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6 u oxo,

50 uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o policíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar
sustituidos con R⁷ y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno,
oxígeno y azufre, en donde R⁷ es halógeno, ciano, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6 o amino, u

oxi heterocíclico insaturado que puede estar sustituido con halógeno, en donde el anillo heterocíclico insaturado
es un anillo heterocíclico insaturado, monocíclico o policíclico, de 4 a 10 miembros que contiene de 1 a 3
heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre",

55 siempre que la posición del triple enlace del alquinilo C2-C6 esté dispuesto entre el átomo de carbono unido a la
estructura básica de 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y un átomo de carbono adyacente al átomo de carbono,

hidrocarburo aromático C6-C14 que puede estar sustituido con

"hidroxilo,
60 alquilo C1-C6 que puede estar sustituido con hidroxilo, formilo, o
uno o más grupos heterocíclicos, saturados, monocíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con
alquilo C1-C6 y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y
azufre", o

65 un grupo heterocíclico, insaturado, monocíclico, de 4 a 6 miembros que puede estar sustituido con

"halógeno,
alquilo C1-C6 que puede estar sustituido con hidroxilo, o
amino que puede estar sustituido con alquil C1-C6(carbonilo)",

5 y contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

R³ es aún más preferentemente hidrógeno,
halógeno,
ciano,
10 alquilo C1-C4,
alcoxi C1-C6 que puede estar sustituido con

15 "halógeno,
alcoxi C1-C6,
cicloalquilo C3-C7, o
uno o más grupos heterocíclicos, saturados, monocíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con
oxo y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre",

20 alquiltio C1-C4,
cicloalquilo C3-C5,
alquenilo C2-C4 que puede estar sustituido con "hidroxilo",
alquinilo C2-C6 que puede estar sustituido con

25 "hidroxilo,
alcoxi C1-C4,
amino que puede estar sustituido con R⁴, en donde R⁴ es alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4 alquilo C1-C4 o
carbamoilo que puede estar sustituido con cicloalquilo C3-C5,
tri-alquilsililoxi C1-C6,
cicloalquilo C3-C7 que puede estar sustituido con "hidroxilo u oxo",

30 fenilo que puede estar sustituido con R⁵, en donde R⁵ es halógeno, metilamino que puede estar sustituido con
uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos, de 4 a 6 miembros que contienen de 1 a 3
heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o alcoxi C1-C4,
uno o más grupos heterocíclicos, saturados, monocíclicos, de 4 a 6 miembros que pueden estar sustituidos con
R⁶ y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en
35 donde R⁶ es hidroxilo, alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4 u oxo,

uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o bicíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar
sustituidos con R⁷ y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno,
oxígeno y azufre, en donde R⁷ es halógeno, ciano, alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4 o amino, u
40 oxo heterocíclico insaturado que puede estar sustituido con halógeno, en donde el anillo heterocíclico insaturado
es un anillo heterocíclico insaturado, monocíclico, de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos
idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre",
siempre que la posición del triple enlace del alquinilo C2-C6 esté dispuesto entre el átomo de carbono unido a la
estructura básica de 7H-pirrol[2,3-d]pirimidina y un átomo de carbono adyacente al átomo de carbono,

45 fenilo que puede estar sustituido con

"hidroxilo,
alquilo C1-C4 que puede estar sustituido con hidroxilo,
formilo, o
50 uno o más grupos heterocíclicos, saturados, monocíclicos, de 4 a 6 miembros que pueden estar sustituidos con
alquilo C1-C4 y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y
azufre", o

55 un grupo heterocíclico, insaturado, monocíclico, de 4 a 6 miembros que puede estar sustituido con

"halógeno,
alquilo C1-C4 que puede estar sustituido con hidroxilo, o
amino que puede estar sustituido con alquil C1-C4(carbonilo)",

60 y contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

R³ además, es aún más preferentemente
hidrógeno,
halógeno,
65 alquilo C1-C4,
alcoxi C1-C4 que puede estar sustituido con

- "halógeno,
alcoxi C1-C4,
cicloalquilo C3-C7, o
5 uno o más grupos heterocíclicos saturados, monocíclicos, de 4 a 6 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre",
- alquiltio C1-C4,
alquenilo C2-C4,
10 alquinilo C2-C6 que puede estar sustituido con
- "hidroxi,
alcoxi C1-C4,
15 amino que puede estar sustituido con R⁴, en donde R⁴ es alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4 alquilo C1-C4 o carbamoilo que puede estar sustituido con cicloalquilo C3-C5, tri-alquilsiloxi C1-C6,
cicloalquilo C3-C7 que puede estar sustituido con "hidroxi u oxo", fenilo que puede estar sustituido con R⁵, en donde R⁵ es halógeno,
"uno o más grupos heterocíclicos saturados, monocíclicos, de 4 a 6 miembros que pueden estar sustituidos con R⁶ y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre", en donde R⁶ es hidroxi, alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4 u oxo,
20 "uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o bicíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con R⁷ y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre", en donde R⁷ es halógeno, ciano, alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4 o amino, u
oxi heterocíclico insaturado que puede estar sustituido con halógeno, en donde el anillo heterocíclico insaturado
25 es un anillo heterocíclico insaturado, monocíclico, de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre",
siempre que la posición del triple enlace del alquinilo C2-C6 esté dispuesto entre el átomo de carbono unido a la estructura básica de 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y un átomo de carbono adyacente al átomo de carbono,
- 30 fenilo que puede estar sustituido con
- "hidroxi,
alquilo C1-C4 que puede estar sustituido con hidroxi, o
formilo", o
35 un grupo heterocíclico, insaturado, monocíclico, de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre.
- R³ además, es aún más preferentemente
40 hidrógeno,
halógeno,
- alcoxi C1-C4 que puede estar sustituido con
"alcoxi C1-C4,
45 cicloalquilo C3-C7, o
uno o más grupos heterocíclicos, saturados, monocíclicos, de 4 a 6 miembros que contienen un átomo de oxígeno",
- alquiltio C1-C4,
alquenilo C2-C4,
50 alquinilo C2-C6 que puede estar sustituido con
- "hidroxi,
amino que puede estar sustituido con R⁴, en donde R⁴ es alquilo C1-C4 o alcoxi C1-C4 alquilo C1-C4,
55 cicloalquilo C3-C7 que puede estar sustituido con "hidroxi u oxo", fenilo que puede estar sustituido con R⁵, en donde R⁵ es halógeno,
"uno o más grupos heterocíclicos saturados, monocíclicos, de 4 a 6 miembros que pueden estar sustituidos con R⁶ y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre", en donde R⁶ es hidroxi, alquilo C1-C4 u oxo, o
60 uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o bicíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con R⁷ y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde R⁷ es halógeno, ciano, alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4 o amino",
siempre que la posición del triple enlace del alquinilo C2-C6 esté dispuesto entre el átomo de carbono unido a la estructura básica de 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y un átomo de carbono adyacente al átomo de carbono,
65 fenilo que puede estar sustituido con

"hidroxi o alquilo C1-C4 que puede estar sustituido con hidroxi", o

5 un grupo heterocíclico, insaturado, monocíclico, de 4 a 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno.

R³ además, es aún más preferentemente alcoxi C1-C4 que puede estar sustituido con "uno o más grupos heterocíclicos, saturados, monocíclicos de 4 a 6 miembros que contienen un átomo de oxígeno", o
10 alquinilo C2-C6 que puede estar sustituido con

"hidroxi, amino que puede estar sustituido con R⁴, en donde R⁴ es metilo o metoxietilo, cicloalquilo C3-C7 que puede estar sustituido con hidroxi,

15 "uno o más grupos heterocíclicos saturados, monocíclicos, de 4 a 6 miembros que pueden estar sustituidos con R⁶ y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre", en donde R⁶ es hidroxi o metilo, o

20 uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o bicíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con R⁷ y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde R⁷ es alquilo C1-C4 o amino", siempre que la posición del triple enlace del alquinilo C2-C6 esté dispuesto entre el átomo de carbono unido a la estructura básica de 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y un átomo de carbono adyacente al átomo de carbono.

25 X es preferentemente CR³ cuando A es A1, y X es preferentemente N cuando A es A2.

Y es preferentemente CH cuando A es A1 o A2.

30 Cuando A es A1, n es preferentemente 1 o 2, y más preferentemente 1. Cuando A es A2, n es preferentemente 0 o 1, y más preferentemente 1.

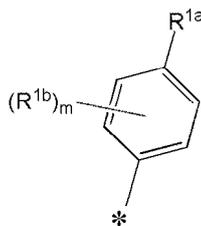
m es un número entero de 0 o 1, y preferentemente 0.

l es un número entero de 1 a 3, y preferentemente 2.

35 Cuando A es A1, y n es 2, las posiciones de enlace de R¹ preferidas incluyen una posición para y una posición orto o meta, y más preferentemente una posición meta y una posición para. Cuando A es A1, y n es 1, la posición de enlace de R¹ es preferentemente la posición para o meta, y lo más preferentemente, la posición para. En la presente memoria descriptiva, salvo que se especifique otra cosa, la posición de enlace (posición orto, meta o para) de R¹ se refiere a la posición del átomo de carbono unido al grupo carbamoilo en las Fórmulas (I) y (I'), entre los átomos de
40 carbono contenidos en A1 (más específicamente, el átomo de carbono indicado por la siguiente flecha:



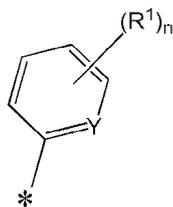
45 Incluso cuando A es



y m es 1, la posición de enlace de R^{1b} es preferentemente la posición meta.

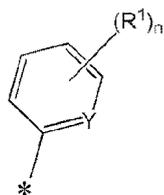
50 A1 es preferentemente

[1]



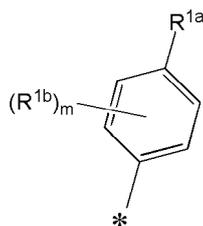
- 5 en donde R¹ es
 halógeno,
 ciano,
 nitro,
 alquilo C1-C6 sustituido o sin sustituir,
 alcoxi C1-C6 sustituido o sin sustituir,
 10 alqueno C2-C6 sustituido o sin sustituir,
 alquino C2-C6 sustituido o sin sustituir,
 amino sustituido o sin sustituir, o
 un grupo heterocíclico, insaturado, monocíclico o policíclico, de 4 a 10 miembros, sustituido o sin sustituir que
 contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre;
 15 Y es N o CH; y
 n es un número entero de 1 o 2.

A1 es más preferentemente



- 20 en donde R¹ es
 halógeno,
 ciano,
 nitro,
 alquilo C1-C6 que puede estar sustituido con "hidroxi, alcoxi C1-C6 en donde el hidrógeno contenido en el
 25 alcoxi puede reemplazarse por 1 o más átomos de deuterio, alquilo C1-C6 o hidrocarburo aromático C6-
 C14",
 alcoxi C1-C6 que puede estar sustituido con halógeno,
 30 alqueno C2-C6,
 alquino C2-C6,
 amino que puede estar sustituido con "uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o
 policíclicos, de 4 a 10 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados
 35 entre nitrógeno, oxígeno y azufre o hidrocarburo aromático C6-C14", o
 un grupo heterocíclico insaturado, monocíclico o policíclico, de 4 a 10 miembros que contiene de 1 a 3
 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre;
 Y es N o CH; y
 n es un número entero de 1 o 2.

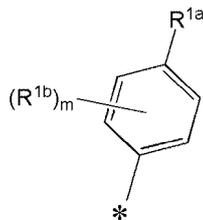
40 [2] A1 es incluso más preferentemente



- 45 en donde R^{1a} es
 alquilo C1-C6 que puede estar sustituido con "alcoxi C1-C6 o alquilo C1-C6, en donde el hidrógeno
 contenido en el alcoxi C1-C6 puede reemplazarse por 1 o más átomos de deuterio",

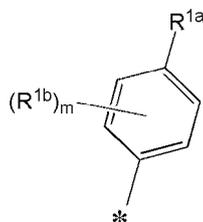
alqueno C2-C6,
 alqueno C2-C6,
 amino que puede estar sustituido con "uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o policíclicos, de 4 a 10 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre o hidrocarburo aromático C6-C14", o
 un grupo heterocíclico insaturado, monocíclico o policíclico, de 4 a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre;
 R^{1b} es halógeno, alquilo C1-C6 o alcoxi C1-C6; y m es un número entero de 0 o 1.

[3] A1 es aún más preferentemente



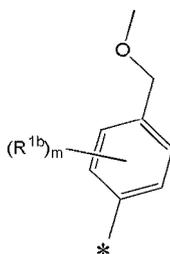
en donde R^{1a} es
 alquilo C1-C6 que puede estar sustituido con "alcoxi C1-C6 o alquilo C1-C6, en donde el hidrógeno contenido en el alcoxi C1-C6 puede reemplazarse por 1 o más átomos de deuterio",
 alqueno C2-C6,
 alqueno C2-C6,
 amino que puede estar sustituido con "uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos, de 4 a 6 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre o hidrocarburo aromático C6-C10", o
 un grupo heterocíclico insaturado, monocíclico, de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre;
 R^{1b} es halógeno, alquilo C1-C6 o alcoxi C1-C6; y
 m es un número entero de 0 o 1.

[4] A1 además, es aún más preferentemente



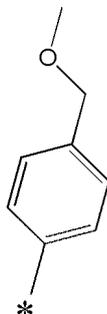
en donde R^{1a} es
 alquilo C1-C6 que está sustituido con "alcoxi C1-C6 o alquilo C1-C6, en donde el hidrógeno contenido en el alcoxi C1-C6 puede reemplazarse por 1 o más átomos de deuterio",
 alqueno C2-C6,
 alqueno C2-C6, o
 un grupo heterocíclico insaturado, monocíclico, de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre;
 R^{1b} es halógeno; y
 m es un número entero de 0 o 1.

[5] A1 además, es aún más preferentemente



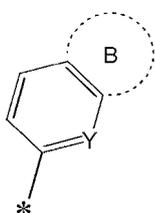
en donde R^{1b} es halógeno; y
m es un número entero de 0 o 1.

5 [6] A1 además, es aún más preferentemente



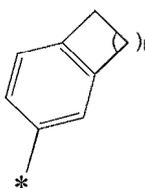
Cuando A es A2, y la siguiente porción:

10



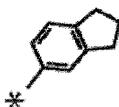
15 en donde el grupo B e Y son como se han definido anteriormente;
es hidrocarburo aromático C8-C14 policíclico, ejemplos del hidrocarburo aromático C8-C14 policíclico incluyen aquellos mencionados anteriormente; preferentemente hidrocarburo aromático C8-C10 bicíclico; más preferentemente

15



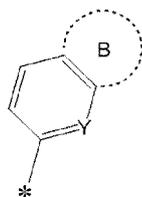
20

en donde l es como se ha definido anteriormente; y
incluso más preferentemente



25

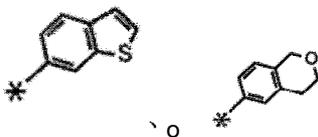
Cuando A es A2, y la siguiente porción:



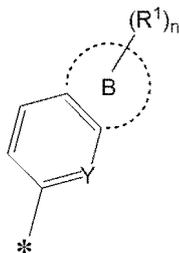
30

en donde el grupo B e Y son como se han definido anteriormente;
es un grupo heterocíclico insaturado, policíclico, de 8 a 14 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, ejemplos del grupo heterocíclico insaturado, policíclico, de 8 a 14 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre incluyen aquellos mencionados anteriormente; preferentemente un grupo heterocíclico insaturado, bicíclico, de 8 a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre; más preferentemente un

grupo heterocíclico, insaturado, bicíclico de 8 a 10 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre; e incluso más preferentemente

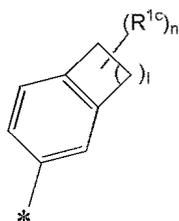


5 A2 es preferentemente



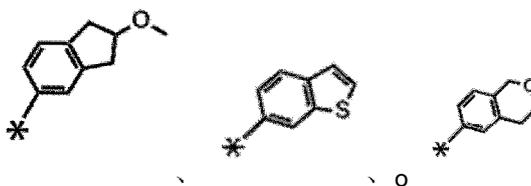
10 en donde R¹ es alcoxi C1-C6 sustituido o sin sustituir; Y es CH; y n es un número entero de 0 o 1.

A2 es más preferentemente

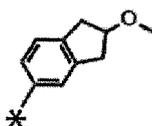


15 en donde R^{1c} es alcoxi C1-C6; I es un número entero de 1 a 3; y n es un número entero de 0 o 1; o un grupo heterocíclico insaturado, bicíclico, de 8 a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

20 A2 es incluso más preferentemente



25 A2 es aún más preferentemente

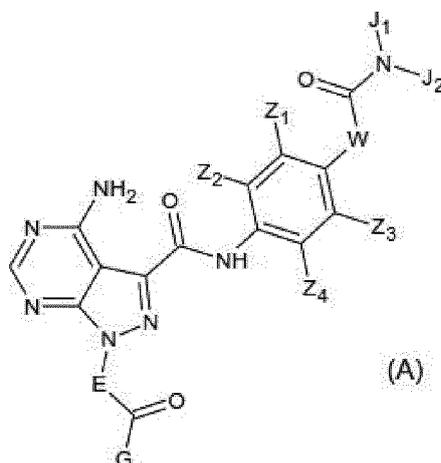


30 A es más preferentemente A1 en lugar de A2.

Las realizaciones preferidas de la presente invención se describen en los siguientes [1]a [6].

35 [1] Es más preferido un compuesto representado por la Fórmula (I) o una sal del mismo para su uso en la prevención o tratamiento de un tumor maligno, en donde cuando A es A1, R¹ es

- halógeno,
 ciano,
 nitro,
 alquilo C1-C6 sustituido o sin sustituir,
 5 alcoxi C1-C6 sustituido o sin sustituir,
 alqueno C2-C6 sustituido o sin sustituir,
 alquino C2-C6 sustituido o sin sustituir,
 amino sustituido o sin sustituir, o
 un grupo heterocíclico, insaturado, monocíclico o policíclico, de 4 a 10 miembros, sustituido o sin sustituir que
 10 contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre;
 Y es N o CH;
 n es un número entero de 1 o 2;
 R² es
 15 alquilo C3-C10 sustituido o sin sustituir,
 cicloalquilo C3-C7 sustituido o sin sustituir,
 cicloalquilo puenteado C4-C12 sustituido o sin sustituir,
 alqueno C2-C6 sustituido o sin sustituir, o
 cicloalqueno C3-C7 sustituido o sin sustituir, con la condición de que cuando cada grupo representado por R²
 20 tenga un sustituyente, el sustituyente no debe ser un grupo heterocíclico saturado sustituido o no sustituido que
 pueda tener al menos un heteroátomo idéntico o diferente seleccionado entre oxígeno y azufre, y tenga al menos
 un átomo de nitrógeno; y
 X es N o
 CR³, en donde R³ es
 25 hidrógeno,
 halógeno,
 ciano,
 alquilo C1-C6 sustituido o sin sustituir,
 alcoxi C1-C6 sustituido o sin sustituir,
 30 alquilo C1-C6 sustituido o sin sustituir,
 cicloalquilo C3-C7 sustituido o sin sustituir,
 alqueno C2-C6 sustituido o sin sustituir,
 alquino C2-C6 sustituido o sin sustituir, siempre que la posición del triple enlace del alquino C2-C6 esté
 35 dispuesto entre el átomo de carbono unido a la estructura básica de 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y un átomo de
 carbono adyacente al átomo de carbono,
 hidrocarburo aromático C6-C14 sustituido o sin sustituir, o
 un grupo heterocíclico insaturado, monocíclico, de 4 a 10 miembros, sustituido o sin sustituir que contiene de
 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y
 40 cuando A es A2,
 R¹ es alcoxi C1-C6 sustituido o sin sustituir;
 Y es CH;
 n es un número entero de 0 o 1;
 R² es cicloalquilo C3-C7 sustituido o sin sustituir; y
 45 X es N,
 siempre que el compuesto no esté representado por la siguiente fórmula (A):



- 50 en donde E representa un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno, de 4 a 10 miembros,

opcionalmente sustituido;

G representa $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$;

Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 son un átomo de hidrógeno, o al menos tres de Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 son un átomo de hidrógeno y el Z restante es un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alqueno C2-C6, un grupo alcoxi C1-C6

opcionalmente sustituido, un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente

sustituido o un grupo heterocíclico insaturado, de 4 a 10 miembros;

W representa $-CH_2-$, un átomo de oxígeno o $-NH-$;

J_1 y J_2 son iguales o diferentes entre sí y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido o un grupo de hidrocarburo aromático C6-C14 opcionalmente sustituido o J_1 y J_2 forman opcionalmente, junto con el átomo de nitrógeno unido al mismo, un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno, de 4 a 8 miembros, opcionalmente

sustituido; y R^4 , R^5 y R^6 son iguales o diferentes entre sí y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido.

[1-2] Es más preferido un compuesto representado por la Fórmula (I) o una sal del mismo para su uso en la prevención o tratamiento de un tumor maligno, en donde

cuando A es A1,

R^1 es

halógeno,

ciano,

nitro,

alquilo C1-C6 que puede estar sustituido con "hidroxi, alcoxi C1-C6 en donde el hidrógeno contenido en el alcoxi puede reemplazarse por 1 o más átomos de deuterio, alquiltio C1-C6 o hidrocarburo aromático C6-C14",

alcoxi C1-C6 que puede estar sustituido con halógeno,

alqueno C2-C6,

alquino C2-C6,

amino que puede estar sustituido con "uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o policíclicos, de 4 a 10 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre o hidrocarburo aromático C6-C14", o

un grupo heterocíclico insaturado, monocíclico o policíclico, de 4 a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

Y es N o CH;

n es un número entero de 1 o 2;

R^2 es

alquilo C3-C10 que puede estar sustituido con "halógeno, alcoxi C1-C6, cicloalquilo C3-C7, o uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o policíclicos, de 4 a 10 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre",

cicloalquilo C3-C7 que puede estar sustituido con "halógeno,

alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C7 o haloalquilo C1-C6",

cicloalquilo puenteado C4-C12,

alqueno C2-C6 que puede estar sustituido con halógeno o cicloalqueno C3-C7; y

X es

N o

CR^3 , en donde R^3 es

hidrógeno,

halógeno,

ciano,

alquilo C1-C6 que puede estar sustituido con hidroxi u oxo,

alcoxi C1-C6 que puede estar sustituido con

"halógeno,

alcoxi C1-C6,

cicloalquilo C3-C7, o

uno o más grupos heterocíclicos, saturados, monocíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con oxo y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre",

alquiltio C1-C6,

cicloalquilo C3-C7,

alqueno C2-C6 que puede estar sustituido con "hidroxi",

alquino C2-C6 que puede estar sustituido con

"hidroxi,

alcoxi C1-C6,

amino que puede estar sustituido con R^4 , en donde R^4 es alquilo C1-C6, alcoxi C1-C4 alquilo C1-C6 o carbamoilo que puede estar sustituido con cicloalquilo C3-C7, alquilsililoxi C1-C6,

5 cicloalquilo C3-C7 que puede estar sustituido con "hidroxi u oxo", hidrocarburo aromático C6-C14 que puede estar sustituido con R^5 , en donde R^5 es halógeno, alquilamino C1-C4 que puede estar sustituido con uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos, de 4 a 10 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o alcoxi C1-C6,

10 uno o más grupos heterocíclicos, saturados, monocíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con R^6 y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde R^6 es hidroxi, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6 u oxo,

15 uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o policíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con R^7 y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde R^7 es halógeno, ciano, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6 o amino u oxi heterocíclico insaturado que puede estar sustituido con halógeno, en donde el anillo heterocíclico insaturado es un anillo heterocíclico insaturado, monocíclico o policíclico, de 4 a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre",

20 siempre que la posición del triple enlace del alquínilo C2-C6 esté dispuesto entre el átomo de carbono unido a la estructura básica de 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y un átomo de carbono adyacente al átomo de carbono,

hidrocarburo aromático C6-C14 que puede estar sustituido con

25 "hidroxi, alquilo C1-C6 que puede estar sustituido con hidroxi, formilo, o uno o más grupos heterocíclicos, saturados, monocíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con alquilo C1-C6 y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre", o

30 un grupo heterocíclico, insaturado, monocíclico, de 4 a 6 miembros que puede estar sustituido con

35 "halógeno, alquilo C1-C6 que puede estar sustituido con hidroxi, o amino que puede estar sustituido con alquil C1-C6(carbonilo)",

y contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y cuando A es A2,

40 R^1 es alcoxi C1-C6 sustituido o sin sustituir;

Y es CH;

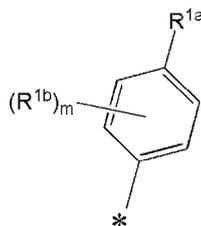
n es un número entero de 0 o 1;

R^2 es cicloalquilo C3-C7 sustituido o sin sustituir; y

X es N.

45 [2] Es más preferido un compuesto representado por la Fórmula (I) o una sal del mismo para su uso en la prevención o tratamiento de un tumor maligno, en donde cuando A es A1,

A1 es



50 en donde R^{1a} es alquilo C1-C6 que puede estar sustituido con "alcoxi C1-C6 o alquiltio C1-C6, en donde el hidrógeno contenido en el alcoxi C1-C6 puede reemplazarse por 1 o más átomos de deuterio", alquenilo C2-C6,

55 alquínilo C2-C6, amino que puede estar sustituido con "uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o policíclicos, de 4 a 10 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre o hidrocarburo aromático C6-C14", o un grupo heterocíclico insaturado, monocíclico o policíclico, de 4 a 10 miembros que contiene de 1 a 3

heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^{1b} es halógeno, alquilo C1-C6 o alcoxi C1-C6;

m es un número entero de 0 o 1;

R^2 es

5 alquilo C3-C10 que puede estar sustituido con "halógeno, cicloalquilo C3-C7, o uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o policíclicos, de 4 a 10 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre",
 cicloalquilo C3-C7 que puede estar sustituido con "alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C7 o haloalquilo C1-C6",
 cicloalquilo puenteado C4-C12, o
 10 cicloalquenilo C3-C7; y
 X es N o
 CR^3 , en donde R^3 es

15 hidrógeno,
 halógeno,
 ciano,
 alquilo C1-C4 que puede estar sustituido con hidroxilo u oxo,
 alcoxi C1-C6 que puede estar sustituido con

20 "halógeno,
 alcoxi C1-C6,
 cicloalquilo C3-C7, o
 uno o más grupos heterocíclicos, saturados, monocíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar
 25 sustituidos con oxo y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre
 nitrógeno, oxígeno y azufre",

alquiltio C1-C4,
 cicloalquilo C3-C5,
 alquenilo C2-C6 que puede estar sustituido con "hidroxilo",
 30 alquinilo C2-C6 que puede estar sustituido con

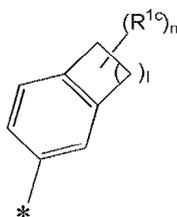
"hidroxilo,
 alcoxi C1-C6,
 35 amino que puede estar sustituido con R^4 , en donde R^4 es alquilo C1-C6, alcoxi C1-C4 alquilo C1-C6 o
 carbamoilo que puede estar sustituido con cicloalquilo C3-C7,
 alquilsililoxi C1-C6,
 cicloalquilo C3-C7 que puede estar sustituido con "hidroxilo u oxo",
 40 hidrocarburo aromático C6-C14 que puede estar sustituido con R^5 , en donde R^5 es halógeno,
 alquilamino C1-C4 que puede estar sustituido con uno o más grupos heterocíclicos insaturados,
 monocíclicos, de 4 a 10 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes
 seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o alcoxi C1-C6,
 uno o más grupos heterocíclicos, saturados, monocíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar
 45 sustituidos con R^6 y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre
 nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde R^6 es hidroxilo, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6 u oxo,
 uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o policíclicos, de 4 a 10 miembros que
 pueden estar sustituidos con R^7 y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes
 seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde R^7 es halógeno, ciano, alquilo C1-C6,
 alcoxi C1-C6 o amino, u
 50 oxi heterocíclico insaturado que puede estar sustituido con halógeno, en donde el anillo heterocíclico
 insaturado es un anillo heterocíclico insaturado, monocíclico o policíclico, de 4 a 10 miembros que
 contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y
 azufre",
 siempre que la posición del triple enlace del alquinilo C2-C6 esté dispuesto entre el átomo de carbono
 unido a la estructura básica de 7H-pirrolol[2,3-d]pirimidina y un átomo de carbono adyacente al átomo
 55 de carbono, hidrocarburo aromático C6-C14 que puede estar sustituido con

"hidroxilo,
 alquilo C1-C6 que puede estar sustituido con hidroxilo,
 formilo, o
 60 uno o más grupos heterocíclicos, saturados, monocíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar
 sustituidos con alquilo C1-C6 y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes
 seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o

un grupo heterocíclico, insaturado, monocíclico, de 4 a 6 miembros que puede estar sustituido con
 65 "halógeno,

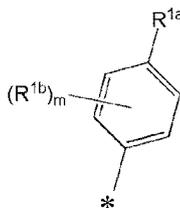
alquilo C1-C6 que puede estar sustituido con hidroxilo, o amino que puede estar sustituido con alquilo C1-C6(carbonilo)",

5 y contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y cuando A es A2, A2 es



10 en donde R^{1c} es alcoxi C1-C6; l es un número entero de 1 a 3; y n es un número entero de 0 o 1; R² es cicloalquilo C3-C7; y X es N.

15 [3] Incluso es más preferido un compuesto representado por la Fórmula (I) o una sal del mismo para su uso en la prevención o tratamiento de un tumor maligno, en donde A es



20 en donde R^{1a} es alquilo C1-C6 que puede estar sustituido con "alcoxi C1-C6 o alquilo C1-C6, en donde el hidrógeno contenido en el alcoxi C1-C6 puede reemplazarse por 1 o más átomos de deuterio",

25 alqueno C2-C6, alquino C2-C6, amino que puede estar sustituido con "uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos, de 4 a 6 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre o hidrocarburo aromático C6-C10", o

30 un grupo heterocíclico insaturado, monocíclico, de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^{1b} es halógeno, alquilo C1-C6 o alcoxi C1-C6; m es un número entero de 0 o 1;

35 R² es alquilo C3-C10 que puede estar sustituido con "halógeno, cicloalquilo C3-C7, o uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o policíclicos, de 4 a 10 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre", cicloalquilo C3-C7 que puede estar sustituido con "alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C7 o haloalquilo C1-C6", o cicloalquilo puenteado C4-C12; y

X es N o CR³, en donde R³ es

40 hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C1-C4, 45 alcoxi C1-C6 que puede estar sustituido con

"halógeno, alcoxi C1-C6, cicloalquilo C3-C7, o

50 uno o más grupos heterocíclicos, saturados, monocíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con oxo y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre",

alquiltio C1-C4,
 cicloalquilo C3-C5,
 alquenilo C2-C4 que puede estar sustituido con "hidroxi",
 alquinilo C2-C6 que puede estar sustituido con

"hidroxi,
 alcoxi C1-C4,
 amino que puede estar sustituido con R⁴, en donde R⁴ es alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4 alquilo C1-C4 o
 carbamoilo que puede estar sustituido con cicloalquilo C3-C5,
 tri-alquilsililoxi C1-C6,
 cicloalquilo C3-C7 que puede estar sustituido con "hidroxi u oxo",
 fenilo que puede estar sustituido con R⁵, en donde R⁵ es halógeno, metilamino que puede estar
 sustituido con uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos, de 4 a 6 miembros que
 contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y
 azufre, o alcoxi C1-C4,
 uno o más grupos heterocíclicos, saturados, monocíclicos, de 4 a 6 miembros que pueden estar
 sustituidos con R⁶ y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre
 nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde R⁶ es hidroxi, alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4 u oxo,
 uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o bicíclicos, de 4 a 10 miembros que
 pueden estar sustituidos con R⁷ y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes
 seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde R⁷ es halógeno, ciano, alquilo C1-C4,
 alcoxi C1-C4 o amino, u
 oxi heterocíclico insaturado que puede estar sustituido con halógeno, en donde el anillo heterocíclico
 insaturado es un anillo heterocíclico insaturado, monocíclico, de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 3
 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre",
 siempre que la posición del triple enlace del alquinilo C2-C6 esté dispuesto entre el átomo de carbono
 unido a la estructura básica de 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y un átomo de carbono adyacente al átomo
 de carbono,

fenilo que puede estar sustituido con

"hidroxi,
 alquilo C1-C4 que puede estar sustituido con hidroxi, formilo, o
 uno o más grupos heterocíclicos, saturados, monocíclicos, de 4 a 6 miembros que pueden estar
 sustituidos con alquilo C1-C4 y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados
 entre nitrógeno, oxígeno y azufre", o

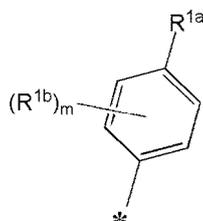
un grupo heterocíclico, insaturado, monocíclico, de 4 a 6 miembros que puede estar sustituido con

"halógeno,
 alquilo C1-C4 que puede estar sustituido con hidroxi, o
 amino que puede estar sustituido con alquil C1-C4(carbonilo)",

y contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

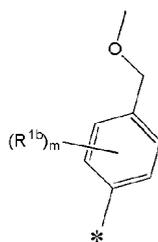
[4] Aún es más preferido un compuesto representado por la Fórmula (I) o una sal del mismo para su uso en la
 prevención o tratamiento de un tumor maligno, en donde

A es



en donde R^{1a} es
 alquilo C1-C6 que está sustituido con "alcoxi C1-C6 o alquiltio C1-C6, en donde el hidrógeno contenido en el
 alcoxi C1-C6 puede reemplazarse por 1 o más átomos de deuterio",
 alquenilo C2-C6,
 alquinilo C2-C6, o
 un grupo heterocíclico insaturado, monocíclico, de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos
 idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre;
 R^{1b} es halógeno;

- m es un número entero de 0 o 1;
 R^2 es
 cicloalquilo C3-C8 ramificado que puede estar sustituido con "halógeno o cicloalquilo C3-C7",
 cicloalquilo C3-C7 que puede estar sustituido con "alquilo C1-C4 o cicloalquilo C3-C5", o
 cicloalquilo puenteado C4-C12; y
 X es
 N o
 CR^3 , en donde R^3 es
- 10 hidrógeno,
 halógeno,
 alquilo C1-C4,
 alcoxi C1-C4 que puede estar sustituido con
- 15 "halógeno,
 alcoxi C1-C4,
 cicloalquilo C3-C7, o
 uno o más grupos heterocíclicos saturados, monocíclicos, de 4 a 6 miembros que contienen de 1 a 3
 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre",
- 20 alquiltio C1-C4,
 alquenilo C2-C4,
 alquinilo C2-C6 que puede estar sustituido con
- 25 "hidroxi,
 alcoxi C1-C4,
 amino que puede estar sustituido con R^4 , en donde R^4 es alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4 alquilo C1-C4 o
 carbamoilo que puede estar sustituido con cicloalquilo C3-C5,
 tri-alquilsililoxi C1-C6,
- 30 cicloalquilo C3-C7 que puede estar sustituido con "hidroxi u oxo",
 fenilo que puede estar sustituido con R^5 , en donde R^5 es halógeno,
 "uno o más grupos heterocíclicos saturados, monocíclicos, de 4 a 6 miembros que pueden estar
 sustituidos con R^6 y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre
 nitrógeno, oxígeno y azufre", en donde R^6 es hidroxi, alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4 u oxo,
- 35 "uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o bicíclicos, de 4 a 10 miembros que
 pueden estar sustituidos con R^7 y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes
 seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre", en donde R^7 es halógeno, ciano, alquilo C1-C4,
 alcoxi C1-C4 o amino, u
- 40 oxi heterocíclico insaturado que puede estar sustituido con halógeno, en donde el anillo heterocíclico
 insaturado es un anillo heterocíclico insaturado, monocíclico, de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 3
 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre",
 siempre que la posición del triple enlace del alquinilo C2-C6 esté dispuesto entre el átomo de carbono
 unido a la estructura básica de 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y un átomo de carbono adyacente al átomo
 de carbono,
- 45 fenilo que puede estar sustituido con
- 50 "hidroxi,
 alquilo C1-C4 que puede estar sustituido con hidroxi, o
 formilo", o
- un grupo heterocíclico insaturado, monocíclico, de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos
 idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre.
- 55 [5] Además, aún es más preferido un compuesto representado por la Fórmula (I) o una sal del mismo para su uso
 en la prevención o tratamiento de un tumor maligno, en donde
 A es



en donde R^{1b} es halógeno;
 m es un número entero de 0 o 1;
 R^2 es

5 alquilo C3-C6 ramificado que puede estar sustituido con halógeno, o
 cicloalquilo C3-C7 que puede estar sustituido con "alquilo C1-C4 o cicloalquilo C3-C5";
 X es CR^3 , en donde R^3 es

10 hidrógeno,
 halógeno,
 alcoxi C1-C4 que puede estar sustituido con

15 "alcoxi C1-C4,
 cicloalquilo C3-C7, o
 uno o más grupos heterocíclicos, saturados, monocíclicos, de 4 a 6 miembros que contienen un átomo
 de oxígeno",

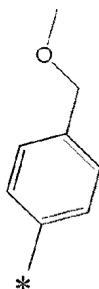
20 alquiltio C1-C4,
 alqueno C2-C4,
 alquino C2-C6 que puede estar sustituido con

25 "hidroxi,
 amino que puede estar sustituido con R^4 , en donde R^4 es alquilo C1-C4 o alcoxi C1-C4 alquilo C1-C4,
 cicloalquilo C3-C7 que puede estar sustituido con hidroxi,
 fenilo que puede estar sustituido con R^5 , en donde R^5 es halógeno,
 "uno o más grupos heterocíclicos saturados, monocíclicos, de 4 a 6 miembros que pueden estar
 sustituidos con R^6 y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre
 nitrógeno, oxígeno y azufre", en donde R^6 es hidroxi, alquilo C1-C4 u oxo, o
 30 uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o bicíclicos, de 4 a 10 miembros que
 pueden estar sustituidos con R^7 y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes
 seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde R^7 es halógeno, ciano, alquilo C1-C4,
 alcoxi C1-C4 o amino",
 siempre que la posición del triple enlace del alquino C2-C6 esté dispuesto entre el átomo de carbono
 unido a la estructura básica de 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y un átomo de carbono adyacente al átomo
 35 de carbono,

fenilo que puede estar sustituido con

40 "hidroxi, o
 alquilo C1-C4 que puede estar sustituido con hidroxi", o
 un grupo heterocíclico, insaturado, monocíclico, de 4 a 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de
 nitrógeno.

45 [6] Además, aún es más preferido un compuesto representado por la Fórmula (I) o una sal del mismo para su uso
 en la prevención o tratamiento de un tumor maligno, en donde
 A es



R² es

cicloalquilo C3-C5 que puede estar sustituido con un alquilo C1-C4; y

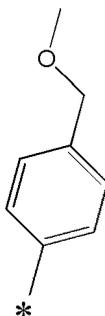
X es CR³, en donde R³ es

5 alcoxi C1-C4 que puede estar sustituido con "uno o más grupos heterocíclicos, saturados, monocíclicos de 4 a 6 miembros que contienen un átomo de oxígeno", o alquinilo C2-C6 que puede estar sustituido con

10 "hidroxi,
amino que puede estar sustituido con R⁴, en donde R⁴ es metilo o metoxietilo,
cicloalquilo C3-C7 que puede estar sustituido con hidroxi,
"uno o más grupos heterocíclicos saturados, monocíclicos, de 4 a 6 miembros que pueden estar sustituidos con R⁶ y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre", en donde R⁶ es hidroxi o metilo, o
15 uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o bicíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con R⁷ y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde R⁷ es alquilo C1-C4 o amino",
siempre que la posición del triple enlace del alquinilo C2-C6 esté dispuesto entre el átomo de carbono unido a la estructura básica de 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y un átomo de carbono adyacente al átomo
20 de carbono.

Otra realización preferida de la presente invención se describe a continuación.

25 Se prefiere un compuesto representado por la Fórmula (I) o una sal del mismo para su uso en la prevención o tratamiento de un tumor maligno, en donde A es



R² es

30 alquilo C3-C10 que puede estar sustituido con "halógeno, cicloalquilo C3-C7, o uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o policíclicos, de 4 a 10 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre",
cicloalquilo C3-C7 que puede estar sustituido con "alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C7 o haloalquilo C1-C6", o
35 cicloalquilo puenteado C4-C12; y

X es

N o

CR³, en donde R³ es

40 hidrógeno,
halógeno,
ciano,
alquilo C1-C4,
alcoxi C1-C6 que puede estar sustituido con

45 "halógeno,
alcoxi C1-C6,
cicloalquilo C3-C7, o
uno o más grupos heterocíclicos, saturados, monocíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con oxo y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre
50 nitrógeno, oxígeno y azufre",

55 alquiltio C1-C4,
cicloalquilo C3-C5,
alquenilo C2-C4 que puede estar sustituido con "hidroxi",
alquinilo C2-C6 que puede estar sustituido con

"hidroxi,
 alcoxi C1-C4,
 amino que puede estar sustituido con R⁴, en donde R⁴ es alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4 alquilo C1-C4 o
 5 carbamoilo que puede estar sustituido con cicloalquilo C3-C5,
 tri-alquilsililoxi C1-C6,
 cicloalquilo C3-C7 que puede estar sustituido con "hidroxi u oxo",
 fenilo que puede estar sustituido con R⁵, en donde R⁵ es halógeno, metilamino que puede estar sustituido
 10 con uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos, de 4 a 6 miembros que contienen de 1 a
 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o alcoxi C1-C4,
 uno o más grupos heterocíclicos saturados, monocíclicos, de 4 a 6 miembros que pueden estar
 sustituidos con R⁶ y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno,
 15 oxígeno y azufre, en donde R⁶ es hidroxi, alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4 u oxo,
 uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o bicíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden
 estar sustituidos con R⁷ y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre
 nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde R⁷ es halógeno, ciano, alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4 o amino, u
 20 oxi heterocíclico insaturado que puede estar sustituido con halógeno, en donde el anillo heterocíclico
 insaturado es un anillo heterocíclico insaturado, monocíclico, de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 3
 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre",
 siempre que la posición del triple enlace del alquínilo C2-C6 esté dispuesto entre el átomo de carbono
 unido a la estructura básica de 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y un átomo de carbono adyacente al átomo de
 carbono,

fenilo que puede estar sustituido con

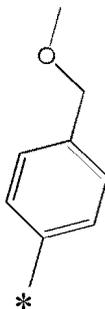
"hidroxi,
 alquilo C1-C4 que puede estar sustituido con hidroxi,
 25 formilo, o
 uno o más grupos heterocíclicos saturados, monocíclicos, de 4 a 6 miembros que pueden estar
 30 sustituidos con alquilo C1-C4 y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados
 entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o

un grupo heterocíclico, insaturado, monocíclico, de 4 a 6 miembros que puede estar sustituido con

"halógeno,
 alquilo C1-C4 que puede estar sustituido con hidroxi, o
 35 amino que puede estar sustituido con alquil C1-C4(carbonilo)",

y contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

40 Es más preferido un compuesto representado por la Fórmula (I) o una sal del mismo para su uso en la prevención o
 tratamiento de un tumor maligno, en donde A es



45 R² es
 cicloalquilo C3-C8 ramificado que puede estar sustituido con "halógeno o cicloalquilo C3-C7",
 cicloalquilo C3-C7 que puede estar sustituido con "alquilo C1-C4 o cicloalquilo C3-C5", o
 cicloalquilo puenteado C4-C12; y
 50 X es N o
 CR³, en donde R³ es

55 hidrógeno,
 halógeno,
 alquilo C1-C4,
 alcoxi C1-C4 que puede estar sustituido con

"halógeno,
alcoxi C1-C4,
cicloalquilo C3-C7, o
5 uno o más grupos heterocíclicos saturados, monocíclicos, de 4 a 6 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre",

alquilio C1-C4,
alquenilo C2-C4,
10 alquinilo C2-C6 que puede estar sustituido con

"hidroxi,
alcoxi C1-C4,
15 amino que puede estar sustituido con R⁴, en donde R⁴ es alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4 alquilo C1-C4 o carbamoilo que puede estar sustituido con cicloalquilo C3-C5,
tri-alquilsililoxi C1-C6,
cicloalquilo C3-C7 que puede estar sustituido con "hidroxi u oxo",
fenilo que puede estar sustituido con R⁵, en donde R⁵ es halógeno,
20 "uno o más grupos heterocíclicos saturados, monocíclicos, de 4 a 6 miembros que pueden estar sustituidos con R⁶ y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre", en donde R⁶ es hidroxi, alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4 u oxo,
"uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o bicíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con R⁷ y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre", en donde R⁷ es halógeno, ciano, alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4 o amino, u
25 oxi heterocíclico insaturado que puede estar sustituido con halógeno, en donde el anillo heterocíclico insaturado es un anillo heterocíclico insaturado, monocíclico, de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre",
siempre que la posición del triple enlace del alquinilo C2-C6 esté dispuesto entre el átomo de carbono unido a la estructura básica de 7H-pirrol[2,3-d]pirimidina y un átomo de carbono adyacente al átomo de
30 carbono,

fenilo que puede estar sustituido con

"hidroxi,
35 alquilo C1-C4 que puede estar sustituido con hidroxi, o formilo", o

un grupo heterocíclico insaturado, monocíclico, de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

40

Otra realización preferida de la presente invención se describe a continuación.

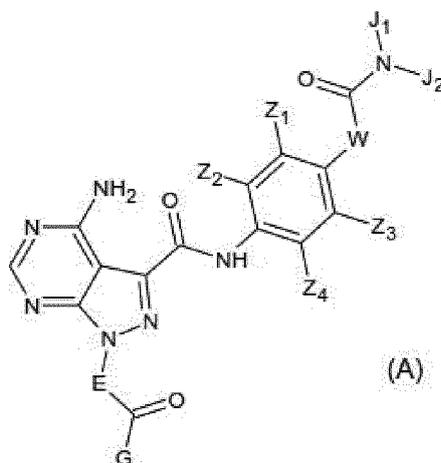
[1] Se prefiere un compuesto representado por Fórmula (I') o una sal del mismo, en donde
45 cuando A es A1,
R¹ es
halógeno,
ciano,
nitro,
alquilo C1-C6 sustituido o sin sustituir,
50 alcoxi C1-C6 sustituido o sin sustituir,
alquenilo C2-C6 sustituido o sin sustituir,
alquinilo C2-C6 sustituido o sin sustituir,
amino sustituido o sin sustituir, o
un grupo heterocíclico, insaturado, monocíclico o policíclico, de 4 a 10 miembros, sustituido o sin sustituir que
55 contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre;
Y es N o CH;
n es un número entero de 1 o 2;
R² es
60 alquilo C3-C10 sustituido o sin sustituir,
cicloalquilo C3-C4 sustituido o sin sustituir,
cicloalquilo puenteado C4-C12 sustituido o sin sustituir,
alquenilo C2-C6 sustituido o sin sustituir, o
cicloalquenilo C3-C4 sustituido o sin sustituir, con la condición de que cuando cada grupo representado por R²
65 tenga un sustituyente, el sustituyente no debe ser un grupo heterocíclico saturado sustituido o no sustituido que pueda tener al menos un heteroátomo idéntico o diferente seleccionado entre oxígeno y azufre, y tenga al menos un átomo de nitrógeno; y

X es
N o
CR³, en donde R³ es

5 hidrógeno,
 halógeno,
 ciano,
 alquilo C1-C6 sustituido o sin sustituir,
 alcoxi C1-C6 sustituido o sin sustituir,
10 alquiltio C1-C6 sustituido o sin sustituir,
 cicloalquilo C3-C7 sustituido o sin sustituir,
 alquenilo C2-C6 sustituido o sin sustituir,
 alquinilo C2-C6 sustituido o sin sustituir, siempre que la posición del triple enlace del alquinilo C2-C6 esté
15 dispuesto entre el átomo de carbono unido a la estructura básica de 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y un átomo de
 carbono adyacente al átomo de carbono,
 hidrocarburo aromático C6-C14 sustituido o sin sustituir, o
 un grupo heterocíclico insaturado, monocíclico, de 4 a 10 miembros, sustituido o sin sustituir que contiene de
 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y

20 cuando A es A2,
 R¹ es alcoxi C1-C6 sustituido o sin sustituir;
 Y es CH;
 n es un número entero de 0 o 1;
 R² es cicloalquilo C3-C7 sustituido o sin sustituir; y
25 X es N,

siempre que el compuesto no esté representado por la siguiente fórmula (A):



30 en donde E representa un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno, de 4 a 10 miembros,
 opcionalmente sustituido;
 G representa -C(R₄)=C(R₅)(R₆);
 Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ son un átomo de hidrógeno, o al menos tres de Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ son un átomo de hidrógeno y el
35 Z restante es un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquenilo C2-C6, un grupo alcoxi C1-C6
 opcionalmente sustituido, un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente
 sustituido o un grupo heterocíclico insaturado, de 4 a 10 miembros;
 W representa -CH₂-, un átomo de oxígeno o -NH-;
 J₁ y J₂ son iguales o diferentes entre sí y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C1-C6
40 opcionalmente sustituido, un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido o un grupo de hidrocarburo
 aromático C6-C14 opcionalmente sustituido o J₁ y J₂ forman opcionalmente, junto con el átomo de nitrógeno
 unido al mismo, un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno, de 4 a 8 miembros, opcionalmente
 sustituido; y

45 R₄, R₅ y R₆ son iguales o diferentes entre sí y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-
 C6 opcionalmente sustituido.

[1-2] Es más preferido un compuesto representado por la Fórmula (I') o una sal del mismo, en donde
cuando A es A1,

50 R¹ es
 halógeno,
 ciano,

- nitro,
alquilo C1-C6 que puede estar sustituido con "hidroxi, alcoxi C1-C6 en donde el hidrógeno contenido en el alcoxi puede reemplazarse por 1 o más átomos de deuterio, alquiltio C1-C6 o hidrocarburo aromático C6-C14",
alcoxi C1-C6 que puede estar sustituido con halógeno,
- 5 alquenilo C2-C6,
alquinilo C2-C6,
amino que puede estar sustituido con "uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o policíclicos, de 4 a 10 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre o hidrocarburo aromático C6-C14", o un grupo heterocíclico insaturado, monocíclico o
- 10 policíclico, de 4 a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre;
Y es N o CH;
n es un número entero de 1 o 2;
R² es
- 15 alquilo C3-C10 que puede estar sustituido con "halógeno, alcoxi C1-C6, cicloalquilo C3-C7, o uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o policíclicos, de 4 a 10 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre",
cicloalquilo C3-C4 que puede estar sustituido con "halógeno,
alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C7 o haloalquilo C1-C6",
- 20 cicloalquilo puenteado C4-C12,
alquenilo C2-C6 que puede estar sustituido con halógeno, o
cicloalquenilo C3-C4; y
X es N o
CR³, en donde R³ es
- 25 hidrógeno,
halógeno,
ciano,
alquilo C1-C6 que puede estar sustituido con hidroxi u oxo,
alcoxi C1-C6 que puede estar sustituido con
- 30 "halógeno,
alcoxi C1-C6,
cicloalquilo C3-C7, o
- 35 uno o más grupos heterocíclicos, saturados, monocíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con oxo y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre",
- 40 alquiltio C1-C6,
cicloalquilo C3-C7,
alquenilo C2-C6 que puede estar sustituido con "hidroxi",
alquinilo C2-C6 que puede estar sustituido con
- 45 "hidroxi,
alcoxi C1-C6,
amino que puede estar sustituido con R⁴, en donde R⁴ es alquilo C1-C6, alcoxi C1-C4 alquilo C1-C6 o carbamilo que puede estar sustituido con cicloalquilo C3-C7,
alquilsililoxi C1-C6,
cicloalquilo C3-C7 que puede estar sustituido con "hidroxi u oxo",
- 50 hidrocarburo aromático C6-C14 que puede estar sustituido con R⁵, en donde R⁵ es halógeno, alquilamino C1-C4 que puede estar sustituido con uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos, de 4 a 10 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o alcoxi C1-C6,
uno o más grupos heterocíclicos, saturados, monocíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con R⁶ y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde R⁶ es hidroxi, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6 u oxo,
uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o policíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con R⁷ y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde R⁷ es halógeno, ciano, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6 o amino, u
- 60 oxi heterocíclico insaturado que puede estar sustituido con halógeno, en donde el anillo heterocíclico insaturado es un anillo heterocíclico insaturado, monocíclico o policíclico, de 4 a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre",
siempre que la posición del triple enlace del alquinilo C2-C6 esté dispuesto entre el átomo de carbono unido a la estructura básica de 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y un átomo de carbono adyacente al átomo de
- 65 carbono,

hidrocarburo aromático C6-C14 que puede estar sustituido con

"hidroxi,

alquilo C1-C6 que puede estar sustituido con hidroxi, formilo, o

uno o más grupos heterocíclicos, saturados, monocíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con alquilo C1-C6 y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre", o

un grupo heterocíclico, insaturado, monocíclico, de 4 a 6 miembros que puede estar sustituido con

"halógeno,

alquilo C1-C6 que puede estar sustituido con hidroxi, o

amino que puede estar sustituido con alquil C1-C6(carbonilo)",

y contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y cuando A es A2,

R¹ es alcoxi C1-C6 sustituido o sin sustituir;

Y es CH;

n es un número entero de 0 o 1;

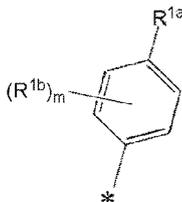
R² es cicloalquilo C3-C7 sustituido o sin sustituir; y

X es N.

[2] Es incluso más preferido un compuesto representada por la Fórmula (I') a continuación o una sal del mismo, en donde

cuando A es A1,

A1 es



en donde R^{1a} es

alquilo C1-C6 que puede estar sustituido con "alcoxi C1-C6 o alquiltio C1-C6, en donde el hidrógeno contenido en el alcoxi C1-C6 puede reemplazarse por 1 o más átomos de deuterio",

alqueno C2-C6,

alquino C2-C6, amino que puede estar sustituido con "uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o policíclicos, de 4 a 10 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre o hidrocarburo aromático C6-C14", o

un grupo heterocíclico insaturado, monocíclico o policíclico, de 4 a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^{1b} es halógeno, alquilo C1-C6 o alcoxi C1-C6; m es un número entero de 0 o 1;

R² es

alquilo C3-C10 que puede estar sustituido con "halógeno, cicloalquilo C3-C7, o uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o policíclicos, de 4 a 10 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre",

cicloalquilo C3-C4 que puede estar sustituido con "alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C7 o haloalquilo C1-C6", cicloalquilo puenteado C4-C12 o cicloalqueno C3-C4; y

X es

N o

CR³, en donde R³ es

hidrógeno,

halógeno,

ciano,

alquilo C1-C4 que puede estar sustituido con hidroxi u oxo,

alcoxi C1-C6 que puede estar sustituido con

"halógeno,

alcoxi C1-C6,

cicloalquilo C3-C7, o

uno o más grupos heterocíclicos, saturados, monocíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con oxo y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre

nitrógeno, oxígeno y azufre",

alquiltio C1-C4,
 cicloalquilo C3-C5,
 alqueno C2-C6 que puede estar sustituido con "hidroxi",
 alquino C2-C6 que puede estar sustituido con

"hidroxi,
 alcoxi C1-C6,
 amino que puede estar sustituido con R⁴, en donde R⁴ es alquilo C1-C6, alcoxi C1-C4 alquilo C1-C6 o
 carbamoilo que puede estar sustituido con cicloalquilo C3-C7,
 alquilsililoxi C1-C6,
 cicloalquilo C3-C7 que puede estar sustituido con "hidroxi u oxo",
 hidrocarburo aromático C6-C14 que puede estar sustituido con R⁵, en donde R⁵ es halógeno,
 alquilamino C1-C4 que puede estar sustituido con uno o más grupos heterocíclicos insaturados,
 monocíclicos, de 4 a 10 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes
 seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o alcoxi C1-C6,
 uno o más grupos heterocíclicos, saturados, monocíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar
 sustituidos con R⁶ y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre
 nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde R⁶ es hidroxi, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6 u oxo,
 uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o policíclicos, de 4 a 10 miembros que
 pueden estar sustituidos con R⁷ y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes
 seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde R⁷ es halógeno, ciano, alquilo C1-C6,
 alcoxi C1-C6 o amino, u
 oxi heterocíclico insaturado que puede estar sustituido con halógeno, en donde el anillo heterocíclico
 insaturado es un anillo heterocíclico insaturado, monocíclico o policíclico, de 4 a 10 miembros que
 contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y
 azufre", siempre que la posición del triple enlace del alquino C2-C6 esté dispuesto entre el átomo de
 carbono unido a la estructura básica de 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y un átomo de carbono adyacente
 al átomo de carbono,

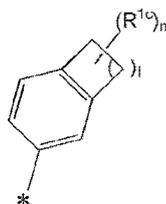
hidrocarburo aromático C6-C14 que puede estar sustituido con

"hidroxi,
 alquilo C1-C6 que puede estar sustituido con hidroxi,
 formilo, o
 uno o más grupos heterocíclicos, saturados, monocíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar
 sustituidos con alquilo C1-C6 y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados
 entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o

un grupo heterocíclico, insaturado, monocíclico, de 4 a 6 miembros que puede estar sustituido con

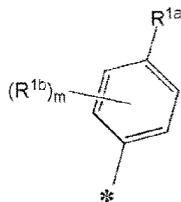
"halógeno,
 alquilo C1-C6 que puede estar sustituido con hidroxi, o
 amino que puede estar sustituido con alquil C1-C6(carbonilo)",

y contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y
 cuando A es A2,
 A2 es



en donde R^{1c} es alcoxi C1-C6; 1 es un número entero de 1 a 3; y n es un número entero de 0 o 1;
 R² es cicloalquilo C3-C7; y
 X es N.

[3] Es aún más preferido un compuesto representada por la Fórmula (I') a continuación o una sal del mismo, en
 donde
 A es



en donde R^{1a} es

5 alquilo C1-C6 que puede estar sustituido con "alcoxi C1-C6 o alquiltio C1-C6, en donde el hidrógeno contenido en el alcoxi C1-C6 puede reemplazarse por 1 o más átomos de deuterio", alquenilo C2-C6,

10 alquinilo C2-C6, amino que puede estar sustituido con "uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos, de 4 a 6 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre o hidrocarburo aromático C6-C10", o un grupo heterocíclico insaturado, monocíclico, de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

15 R^{1b} es halógeno, alquilo C1-C6 o alcoxi C1-C6;

m es un número entero de 0 o 1;

R² es

20 alquilo C3-C10 que puede estar sustituido con "halógeno, cicloalquilo C3-C7, o uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o policíclicos, de 4 a 10 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre",

cicloalquilo C3-C4 que puede estar sustituido con "alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C7 o haloalquilo C1-C6", o cicloalquilo puenteado C4-C12; y

X es N o

CR³, en donde R³ es

25 hidrógeno,
halógeno,
ciano,
alquilo C1-C4,
alcoxi C1-C6 que puede estar sustituido con

30 "halógeno,
alcoxi C1-C6,
cicloalquilo C3-C7, o
35 uno o más grupos heterocíclicos, saturados, monocíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con oxo y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre",

40 alquiltio C1-C4,
cicloalquilo C3-C5,
alquenilo C2-C4 que puede estar sustituido con "hidroxi",
alquinilo C2-C6 que puede estar sustituido con

45 "hidroxi,
alcoxi C1-C4,
amino que puede estar sustituido con R⁴, en donde R⁴ es alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4 alquilo C1-C4 o carbamoilo que puede estar sustituido con cicloalquilo C3-C5,
tri-alquilsiloxi C1-C6,
cicloalquilo C3-C7 que puede estar sustituido con "hidroxi u oxo",

50 fenilo que puede estar sustituido con R⁵, en donde R⁵ es halógeno, metilamino que puede estar sustituido con uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos, de 4 a 6 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o alcoxi C1-C4,

55 uno o más grupos heterocíclicos, saturados, monocíclicos, de 4 a 6 miembros que pueden estar sustituidos con R⁶ y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde R⁶ es hidroxi, alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4 u oxo,
uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o bicíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con R⁷ y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde R⁷ es halógeno, ciano, alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4 o amino, u

oxi heterocíclico insaturado que puede estar sustituido con halógeno, en donde el anillo heterocíclico insaturado es un anillo heterocíclico insaturado, monocíclico, de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre",
 siempre que la posición del triple enlace del alquinilo C2-C6 esté dispuesto entre el átomo de carbono unido a la estructura básica de 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y un átomo de carbono adyacente al átomo de carbono,

5

fenilo que puede estar sustituido con

10

"hidroxi,
 alquilo C1-C4 que puede estar sustituido con hidroxi,
 formilo, o

15

uno o más grupos heterocíclicos, saturados, monocíclicos, de 4 a 6 miembros que pueden estar sustituidos con alquilo C1-C4 y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre", o

un grupo heterocíclico, insaturado, monocíclico, de 4 a 6 miembros que puede estar sustituido con

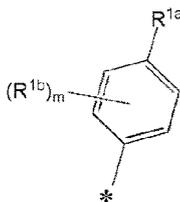
20

"halógeno,
 alquilo C1-C4 que puede estar sustituido con hidroxi, o
 amino que puede estar sustituido con alquil C1-C4(carbonilo)",

y contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

25

[4] Además, es aún más preferido compuesto representado por la Fórmula (I') o una sal del mismo, en donde A es



en donde R^{1a} es

30

alquilo C1-C6 que está sustituido con "alcoxi C1-C6 o alquiltio C1-C6, en donde el hidrógeno contenido en el alcoxi C1-C6 puede reemplazarse por 1 o más átomos de deuterio",
 alquenilo C2-C6,
 alquinilo C2-C6, o

35

un grupo heterocíclico insaturado, monocíclico, de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^{1b} es halógeno;

m es un número entero de 0 o 1;

R² es

40

cicloalquilo C3-C8 ramificado que puede estar sustituido con "halógeno o cicloalquilo C3-C7",

cicloalquilo C3-C4 que puede estar sustituido con "alquilo C1-C4 o cicloalquilo C3-C5", o

cicloalquilo puenteado C4-C12; y X es N o

CR³, en donde R³ es

45

hidrógeno,
 halógeno,
 alquilo C1-C4,
 alcoxi C1-C4 que puede estar sustituido con

50

"halógeno,
 alcoxi C1-C4,
 cicloalquilo C3-C7, o

uno o más grupos heterocíclicos saturados, monocíclicos, de 4 a 6 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre",

55

alquiltio C1-C4,
 alquenilo C2-C4,
 alquinilo C2-C6 que puede estar sustituido con

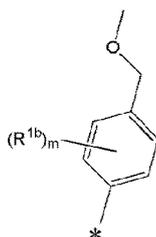
"hidroxi,

alcoxi C1-C4,
 amino que puede estar sustituido con R^4 , en donde R^4 es alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4 alquilo C1-C4 o
 carbamoilo que puede estar sustituido con cicloalquilo C3-C5,
 tri-alquilsililoxi C1-C6,
 cicloalquilo C3-C7 que puede estar sustituido con "hidroxi u oxo", fenilo que puede estar sustituido con
 R^5 , en donde R^5 es halógeno,
 "uno o más grupos heterocíclicos saturados, monocíclicos, de 4 a 6 miembros que pueden estar
 sustituidos con R^6 y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre
 nitrógeno, oxígeno y azufre", en donde R^6 es hidroxi, alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4 u oxo,
 "uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o bicíclicos, de 4 a 10 miembros que
 pueden estar sustituidos con R^7 y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes
 seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre", en donde R^7 es halógeno, ciano, alquilo C1-C4,
 alcoxi C1-C4 o amino, u
 oxi heterocíclico insaturado que puede estar sustituido con halógeno, en donde el anillo heterocíclico
 insaturado es un anillo heterocíclico insaturado, monocíclico, de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 3
 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre",
 siempre que la posición del triple enlace del alquinilo C2-C6 esté dispuesto entre el átomo de carbono
 unido a la estructura básica de 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y un átomo de carbono adyacente al átomo
 de carbono,

fenilo que puede estar sustituido con

"hidroxi,
 alquilo C1-C4 que puede estar sustituido con hidroxi o formilo", o
 un grupo heterocíclico insaturado, monocíclico, de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 3
 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

[5] Además, es aún más preferido compuesto representado por la Fórmula (I') o una sal del mismo, en donde
 A es



en donde R^{1b} es halógeno;
 m es un número entero de 0 o 1;
 R^2 es
 alquilo C3-C6 ramificado que puede estar sustituido con halógeno, o
 cicloalquilo C3-C4 que puede estar sustituido con "alquilo C1-C4 o cicloalquilo C3-C5";
 X es CR^3 , en donde R^3 es

hidrógeno,
 halógeno,
 alcoxi C1-C4 que puede estar sustituido con

"alcoxi C1-C4,
 cicloalquilo C3-C7, o
 uno o más grupos heterocíclicos, saturados, monocíclicos, de 4 a 6 miembros que contienen un átomo
 de oxígeno",

alquiltio C1-C4,
 alquenilo C2-C4,
 alquinilo C2-C6 que puede estar sustituido con

"hidroxi,
 amino que puede estar sustituido con R^4 , en donde R^4 es alquilo C1-C4 o alcoxi C1-C4 alquilo C1-C4,
 cicloalquilo C3-C7 que puede estar sustituido con hidroxi,
 fenilo que puede estar sustituido con R^5 , en donde R^5 es halógeno,
 "uno o más grupos heterocíclicos saturados, monocíclicos, de 4 a 6 miembros que pueden estar
 sustituidos con R^6 y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre

nitrógeno, oxígeno y azufre",

en donde R^6 es hidroxilo, alquilo C1-C4 u oxo, o

uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o bicíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con R^7 y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde R^7 es halógeno, ciano, alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4 o amino",

siempre que la posición del triple enlace del alquino C2-C6 esté dispuesto entre el átomo de carbono unido a la estructura básica de 7H-pirrol[2,3-d]pirimidina y un átomo de carbono adyacente al átomo de carbono,

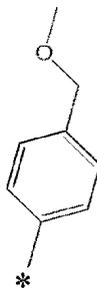
fenilo que puede estar sustituido con

"hidroxilo, o

alquilo C1-C4 que puede estar sustituido con hidroxilo", o

un grupo heterocíclico, insaturado, monocíclico, de 4 a 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno.

[6] Además, es aún más preferido compuesto representado por la Fórmula (I') o una sal del mismo, en donde A es



R^2 es

cicloalquilo C3-C4 que puede estar sustituido con un alquilo C1-C4; y

X es CR^3 , en donde R^3 es

alcoxi C1-C4 que puede estar sustituido con "uno o más grupos heterocíclicos, saturados, monocíclicos de 4 a 6 miembros que contienen un átomo de oxígeno", o alquino C2-C6 que puede estar sustituido con

"hidroxilo,

amino que puede estar sustituido con R^4 , en donde R^4 es metilo o metoxietilo,

cicloalquilo C3-C7 que puede estar sustituido con hidroxilo,

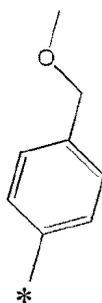
"uno o más grupos heterocíclicos saturados, monocíclicos, de 4 a 6 miembros que pueden estar sustituidos con R^6 y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre", en donde R^6 es hidroxilo o metilo, o

"uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o bicíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con R^7 y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre", en donde R^7 es alquilo C1-C4 o amino",

siempre que la posición del triple enlace del alquino C2-C6 esté dispuesto entre el átomo de carbono unido a la estructura básica de 7H-pirrol[2,3-d]pirimidina y un átomo de carbono adyacente al átomo de carbono.

Otra realización preferida de la presente invención se describe a continuación.

Se prefiere un compuesto representado por Fórmula (I') o una sal del mismo, en donde A es



R² es

alquilo C3-C10 que puede estar sustituido con "halógeno, cicloalquilo C3-C7, o uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o policíclicos, de 4 a 10 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre", cicloalquilo C3-C4 que puede estar sustituido con "alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C7 o haloalquilo C1-C6", o cicloalquilo puenteado C4-C12; y

X es

N o
CR³, en donde R³ es

hidrógeno,
halógeno,
ciano,
alquilo C1-C4,
alcoxi C1-C6 que puede estar sustituido con

"halógeno,
alcoxi C1-C6,
cicloalquilo C3-C7, o

uno o más grupos heterocíclicos, saturados, monocíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con oxo y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre",

alquiltio C1-C4,
cicloalquilo C3-C5,
alquenilo C2-C4 que puede estar sustituido con "hidroxi",
alquinilo C2-C6 que puede estar sustituido con

"hidroxi,
alcoxi C1-C4,

amino que puede estar sustituido con R⁴, en donde R⁴ es alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4 alquilo C1-C4 o carbamoilo que puede estar sustituido con cicloalquilo C3-C5, tri-alquilsililoxi C1-C6,

cicloalquilo C3-C7 que puede estar sustituido con "hidroxi u oxo",

fenilo que puede estar sustituido con R⁵, en donde R⁵ es halógeno, metilamino que puede estar sustituido con uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos, de 4 a 6 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o alcoxi C1-C4,

uno o más grupos heterocíclicos saturados, monocíclicos, de 4 a 6 miembros que pueden estar sustituidos con R⁶ y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde R⁶ es hidroxi, alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4 u oxo,

uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o bicíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con R⁷ y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde R⁷ es halógeno, ciano, alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4 o amino, u

oxi heterocíclico insaturado que puede estar sustituido con halógeno, en donde el anillo heterocíclico insaturado es un anillo heterocíclico insaturado, monocíclico, de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre",

siempre que la posición del triple enlace del alquinilo C2-C6 esté dispuesto entre el átomo de carbono unido a la estructura básica de 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y un átomo de carbono adyacente al átomo de carbono,

fenilo que puede estar sustituido con

"hidroxi,
alquilo C1-C4 que puede estar sustituido con hidroxi, formilo, o

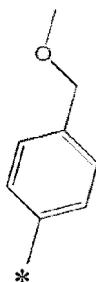
uno o más grupos heterocíclicos saturados, monocíclicos, de 4 a 6 miembros que pueden estar

sustituidos con alquilo C1-C4 y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o

un grupo heterocíclico, insaturado, monocíclico, de 4 a 6 miembros que puede estar sustituido con

"halógeno,
alquilo C1-C4 que puede estar sustituido con hidroxilo o amino que puede estar sustituido con alquilo C1-C4(carbonilo)",
y contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

Es más preferido un compuesto representado por la Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde A es



R² es
cicloalquilo C3-C8 ramificado que puede estar sustituido con "halógeno o cicloalquilo C3-C7",
cicloalquilo C3-C4 que puede estar sustituido con "alquilo C1-C4 o cicloalquilo C3-C5", o
cicloalquilo puenteado C4-C12; y

X es
N o
CR³, en donde R³ es

hidrógeno,
halógeno,
alquilo C1-C4,
alcoxi C1-C4 que puede estar sustituido con

"halógeno,
alcoxi C1-C4,
cicloalquilo C3-C7, o
uno o más grupos heterocíclicos saturados, monocíclicos, de 4 a 6 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre",

alquilitio C1-C4,
alqueno C2-C4,
alquino C2-C6 que puede estar sustituido con

"hidroxilo,
alcoxi C1-C4,
amino que puede estar sustituido con R⁴, en donde R⁴ es alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4 alquilo C1-C4 o carbamoilo que puede estar sustituido con cicloalquilo C3-C5,
tri-alquilsililo C1-C6,
cicloalquilo C3-C7 que puede estar sustituido con "hidroxilo u oxo",

fenilo que puede estar sustituido con R⁵, en donde R⁵ es halógeno,
"uno o más grupos heterocíclicos saturados, monocíclicos, de 4 a 6 miembros que pueden estar sustituidos con R⁶ y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre", en donde R⁶ es hidroxilo, alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4 u oxo,
"uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o bicíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con R⁷ y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre", en donde R⁷ es halógeno, ciano, alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4 o amino, u oxi heterocíclico insaturado que puede estar sustituido con halógeno, en donde el anillo heterocíclico insaturado es un anillo heterocíclico insaturado, monocíclico, de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre",

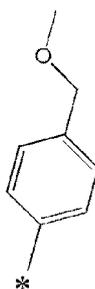
siempre que la posición del triple enlace del alquino C2-C6 esté dispuesto entre el átomo de carbono unido a la estructura básica de 7H-pirrol[2,3-d]pirimidina y un átomo de carbono adyacente al átomo de carbono,

fenilo que puede estar sustituido con

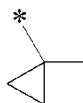
- 5 "hidroxi,
alquilo C1-C4 que puede estar sustituido con hidroxi o formilo", o
un grupo heterocíclico insaturado, monocíclico, de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos
idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

Aún otra realización preferida de la presente invención se describe a continuación.

- 10 Se prefieren los compuestos representados por las fórmulas (I) y (I') o sales de los mismos, en donde
A es



- 15 R² es



- 20 X es CR³, en donde R³ es preferentemente
hidrógeno,
halógeno,
ciano,
alquilo C1-C6 sustituido o sin sustituir,
25 alcoxi C1-C6 sustituido o sin sustituir,
alquiltio C1-C6 sustituido o sin sustituir,
cicloalquilo C3-C7 sustituido o sin sustituir,
alqueno C2-C6 sustituido o sin sustituir,
alquino C2-C6 sustituido o sin sustituir, siempre que la posición del triple enlace del alquino C2-C6 esté
30 dispuesto entre el átomo de carbono unido a la estructura básica de 7H-pirrol[2,3-d]pirimidina y un átomo de
carbono adyacente al átomo de carbono,
hidrocarburo aromático C6-C14 sustituido o sin sustituir, o
un grupo heterocíclico insaturado, monocíclico, de 4 a 10 miembros, sustituido o sin sustituir que contiene de 1 a
35 más preferentemente
hidrógeno,
halógeno,
alcoxi C1-C6 sustituido o sin sustituir, o
alquino C2-C6 sustituido o sin sustituir, siempre que la posición del triple enlace del alquino C2-C6 esté
40 dispuesto entre el átomo de carbono unido a la estructura básica de 7H-pirrol[2,3-d]pirimidina y un átomo de
carbono adyacente al átomo de carbono;
incluso más preferentemente
hidrógeno,
halógeno,
45 metoxi sustituidos o sin sustituir,
etoxi sustituido o sin sustituir,
etinilo sustituido o sin sustituir o
propinilo sustituido o sin sustituir, siempre que la posición del triple enlace esté dispuesto entre el átomo de
carbono unido a la estructura básica de 7H-pirrol[2,3-d]pirimidina y un átomo de carbono adyacente al átomo de
50 carbono;
aún más preferentemente
metoxi o etoxi que puede estar sustituido con

"alcoxi C1-C6,
cicloalquilo C3-C7, o
uno o más grupos heterocíclicos, saturados, monocíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con
oxo y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre", o

5 etinilo o propinilo que puede estar sustituido con

"hidroxi,
alcoxi C1-C6,
amino que puede estar sustituido con R⁴, en donde

R⁴ es alquilo C1-C6, alcoxi C1-C4 alquilo C1-C6 o carbamoilo que puede estar sustituido con cicloalquilo C3-C7,

15 alquilsililoxi C1-C6,
cicloalquilo C3-C7 que puede estar sustituido con "hidroxi u oxo",
hidrocarburo aromático C6-C14 que puede estar sustituido con R⁵, en donde R⁵ es halógeno, alquilamino C1-C4
que puede estar sustituido con uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos, de 4 a 10 miembros
que contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o
alcoxi C1-C6,

20 uno o más grupos heterocíclicos, saturados, monocíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con
R⁶ y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en
donde R⁶ es hidroxi, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6 u oxo,

25 uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o policíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar
sustituidos con R⁷ y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno,
oxígeno y azufre, en donde R⁷ es halógeno, ciano, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6 o amino, u

30 oxi heterocíclico insaturado que puede estar sustituido con halógeno, en donde el anillo heterocíclico insaturado
es un anillo heterocíclico insaturado, monocíclico o policíclico, de 4 a 10 miembros que contiene de 1 a 3
heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre",

siempre que la posición del triple enlace esté dispuesto entre el átomo de carbono unido a la estructura básica de
7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y un átomo de carbono adyacente al átomo de carbono; y
además, aún más preferentemente

etinilo o propinilo que puede estar sustituido con

35 "hidroxi,
amino que puede estar sustituido con R⁴, en donde R⁴ es alquilo C1-C4 o alcoxi C1-C4 alquilo C1-C4,
cicloalquilo C3-C7 que puede estar sustituido con hidroxi,
fenilo que puede estar sustituido con R⁵, en donde R⁵ es halógeno,

40 "uno o más grupos heterocíclicos saturados, monocíclicos, de 4 a 6 miembros que pueden estar sustituidos con
R⁶ y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre", en
donde R⁶ es hidroxi, alquilo C1-C4 u oxo, o

45 "uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o bicíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar
sustituidos con R⁷ y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno,
oxígeno y azufre", en donde R⁷ es halógeno, ciano, alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4 o amino",

siempre que la posición del triple enlace esté dispuesto entre el átomo de carbono unido a la estructura básica de
7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y un átomo de carbono adyacente al átomo de carbono.

Ejemplos específicos de los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, los compuestos
producidos en los Ejemplos descritos más adelante.

Los ejemplos preferidos de los compuestos de la presente invención son los siguientes:

- (1) 4-amino-7-(*tert*-butil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- (2) 4-amino-7-(1-fluoro-2-metilpropan-2-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- (3) 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- (4) 4-amino-6-bromo-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- (5) 4-amino-6-cloro-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- (6) 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-vinil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- (7) 4-amino-6-fluoro-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- (8) 4-amino-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-6-(3-morfolinoprop-1-in-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- (9) 4-amino-6-(4-hidroxi-4-metilpent-1-in-1-il)-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- (10) 4-amino-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- (11) 4-amino-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-6-(3-(pirrolidin-1-il)prop-1-in-1-il)-7H-pirrolo[2,3-

- d]pirimidin-5-carboxamida;
- (12) (R)-4-amino-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-6-((tetrahidrofurano-2-il)metoxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- 5 (13) 4-amino-N-[4-(metoximetil)fenil]-6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)etnil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- (14) 4-amino-6-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-iletinil)-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- (15) 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)etnil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- 10 (16) 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-6-((1-metil-1H-imidazol-5-il)etnil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- (17) 4-amino-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-6-(piridin-3-iletinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- (18) 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-(prop-1-in-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- 15 (19) 4-amino-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-6-(3-(piperidin-1-il)prop-1-in-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- (20) 4-amino-6-etoxi-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- 20 (21) 4-amino-6-((1-hidroxiciclopentil)etnil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- (22) 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-(3-tiomorfolinoprop-1-in-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- (23) 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)prop-1-in-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- 25 (24) 4-amino-6-((6-aminopiridin-3-il)etnil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- (25) 4-amino-6-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)etnil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- (26) 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-((1-metilpiperidin-4-il)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- 30 (27) 4-amino-6-(3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- (28) 4-amino-N-(3-fluoro-4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida; y
- 35 (29) 4-amino-N-(3-fluoro-4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-(3-morfolinoprop-1-in-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida.

Más ejemplos preferidos de los compuestos de la presente invención son los siguientes:

- 40 (8) 4-amino-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-6-(3-morfolinoprop-1-in-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- (10) 4-amino-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- 45 (12) (R)-4-amino-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-6-((tetrahidrofurano-2-il)metoxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida; y
- (13) 4-amino-N-[4-(metoximetil)fenil]-6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)etnil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida.

50 La presente invención también proporciona un inhibidor de RET que comprende el compuesto o una sal del mismo de la presente invención, por ejemplo, el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [6] anteriores, como un principio activo.

55 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal del mismo de la presente invención, por ejemplo, el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [6] anteriores.

60 La presente invención también proporciona el compuesto o una sal del mismo de la presente invención, por ejemplo, el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [6] anteriores para su uso como un inhibidor de RET.

65 La presente invención también proporciona un agente antitumoral que comprende el compuesto o una sal del mismo de la presente invención, por ejemplo, el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [6] anteriores.

La presente invención también proporciona el compuesto o una sal del mismo de la presente invención, por ejemplo, el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [6] anteriores, para su uso como un

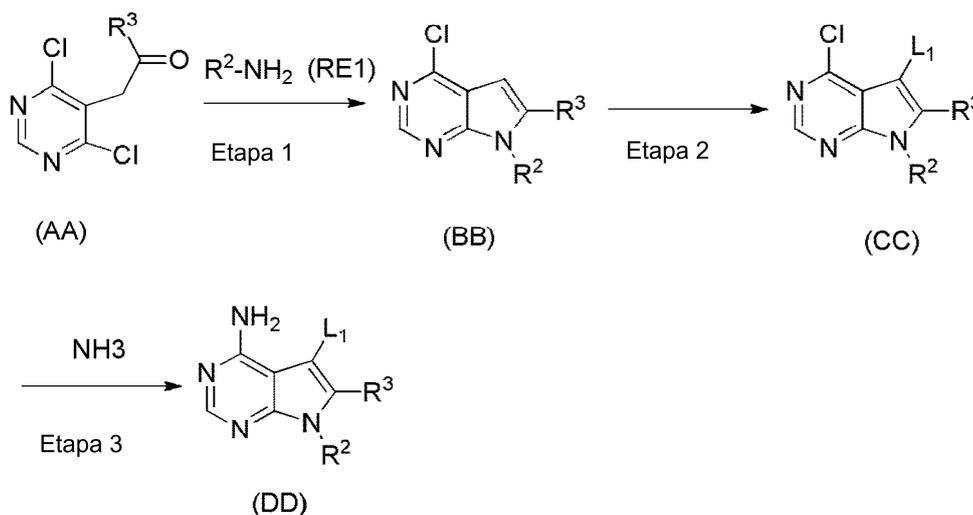
agente antitumoral.

La presente invención también proporciona el compuesto o una sal del mismo de la presente invención, por ejemplo, el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [6] anteriores, para su uso en la
5 prevención o el tratamiento de un tumor maligno con una activación mejorada de RET.

A continuación, se describen los métodos para producir los compuestos de la presente invención.

Los Compuestos (I) y (I') de la presente invención pueden producirse, por ejemplo, a través de los métodos de
10 producción a continuación o los métodos descritos en los Ejemplos. Sin embargo, los métodos para la producción de los Compuestos (I) e (I') de la presente invención no están limitados a estos ejemplos de reacción.

Método de producción 1



15 en donde L_1 es un grupo saliente y R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente.

Etapa 1

Esta etapa paso sintetiza un compuesto representado por la Fórmula (BB) a partir de un compuesto representado
20 por la Fórmula (AA). El compuesto representado por la Fórmula (AA) se puede obtener de proveedores comerciales o puede producirse a través de un método conocido.

La etapa 1 se realiza usando un compuesto amino representado por la Fórmula (RE1) o una sal del mismo en una
25 cantidad generalmente de 0,5 a 5 moles, preferentemente de 0,9 a 1,5 moles, por mol del compuesto representado por la Fórmula (AA).

Se puede añadir una base en esta etapa según sea necesario. Los ejemplos de bases, incluyen bases inorgánicas,
tales como hidrogenocarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, hidróxido de cesio, hidruro sódico e hidruro potásico; aminas orgánicas, tales como trimetilamina, trietilamina, tripropilamina,
30 diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, lutidina y colidina; y similares. La cantidad de la base usada es generalmente de 1 a 100 moles, preferentemente de 1 a 10 moles, por mol del compuesto representado por la Fórmula (AA). El compuesto amino se puede obtener de proveedores comerciales, o se puede producir a través de un método conocido. Además, la reacción puede promoverse añadiendo un ácido durante la reacción, si es necesario. Los ejemplos de ácidos incluyen ácido fórmico, ácido acético, ácido clorhídrico,
35 ácido fosfórico y similares. La cantidad del ácido usado es generalmente de 1 a 100 moles, preferentemente de 1 a 20 moles, por mol del compuesto representado por la Fórmula (AA).

El disolvente de reacción no está particularmente limitado, y se puede usar cualquier disolvente que no afecte
negativamente a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen alcoholes (por ejemplo, metanol y etanol),
40 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, 1,2-dimetoxietano y tetrahidrofurano), disolventes polares apróticos (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y hexametilfosforamida), agua y mezclas y mezclas de los mismos.

45 El tiempo de reacción generalmente varía de 0,1 a 100 horas, preferentemente de 0,5 a 24 horas. La temperatura de

reacción generalmente varía de 0 a 120 °C, preferentemente de 50 a 120 °C.

- 5 El compuesto obtenido de esta manera, representado por la Fórmula (BB) puede someterse a la etapa posterior después, o sin, aislamiento y purificación de la mezcla de reacción mediante métodos conocidos de separación y purificación, tales como concentración, concentración al vacío, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación y cromatografía.

Etapa 2

- 10 Esta etapa paso sintetiza un compuesto representado por la Fórmula (CC) a partir del compuesto representado por la Fórmula (BB).

La etapa 2 generalmente se realiza usando un reactivo halogenante en una cantidad de 1 a 10 moles, preferentemente de 1 a 5 moles, por mol del compuesto representado por la Fórmula (BB).

- 15 Los ejemplos de reactivos halogenantes incluyen N-yodosuccinimida, N-bromosuccinimida, N-clorosuccinimida, yodo, bromo y similares. El disolvente de reacción no está particularmente limitado, y se puede usar cualquier disolvente que no afecte negativamente a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen tolueno, benceno, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido y mezclas de los mismos.

Los ejemplos del grupo saliente representado por L₁ incluyen cloro, bromo, yodo y similares.

- 25 La temperatura de reacción generalmente varía de -78 a 200 °C, preferentemente de 0 a 50 °C. El tiempo de reacción generalmente varía de 5 minutos a 6 días, preferentemente de 10 minutos a 3 días.

- 30 El compuesto obtenido de esta manera, representado por la Fórmula (CC) puede someterse a la etapa posterior después, o sin, aislamiento y purificación de la mezcla de reacción mediante métodos conocidos de separación y purificación, tales como concentración, concentración al vacío, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación y cromatografía.

Etapa 3

- 35 Esta etapa produce un compuesto representado por la Fórmula (DD) haciendo reaccionar el compuesto representado por la Fórmula (CC) con amoníaco o una sal del mismo.

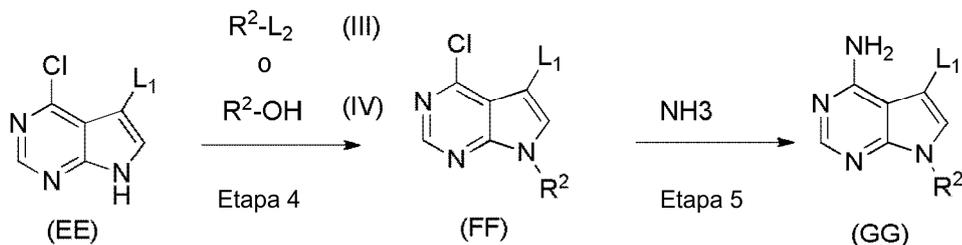
La cantidad de amoníaco o una sal del mismo utilizada en este paso es generalmente una cantidad molar equimolar a excesiva por mol del compuesto representado por la Fórmula (CC).

- 40 El disolvente de reacción no está particularmente limitado, y se puede usar cualquier disolvente que no afecte negativamente a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen agua, metanol, etanol, isopropanol, alcohol *terc*-butílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetilformamida, N-metilpirrolidona, 1,2-dimetoxietano, dimetilsulfóxido y mezclas de los mismos.

- 45 La temperatura de reacción generalmente varía de 0 a 200 °C, preferentemente de temperatura ambiente a 150 °C. El tiempo de reacción generalmente varía de 5 minutos a 7 días, preferentemente de 30 minutos a 4 días.

- 50 El compuesto obtenido de esta manera, representado por la Fórmula (DD) puede someterse a la etapa posterior después, o sin, aislamiento y purificación de la mezcla de reacción mediante medios conocidos de separación y purificación, tales como concentración, concentración al vacío, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación y cromatografía.

Método de producción 2



en donde L_1 y L_2 son cada uno, un grupo saliente y R^2 es como se ha definido anteriormente.

Etapa 4

5 Esta etapa produce un compuesto representado por la Fórmula (FF) usando un compuesto representado por la Fórmula (EE) y un compuesto representado por la Fórmula (III) o (IV). El compuesto representado por la Fórmula (EE) se puede obtener de proveedores comerciales o puede producirse a través de un método conocido.

10 Cuando el compuesto representado por la Fórmula (III) se usa como reactivo alquilante, el compuesto representado por la Fórmula (FF) se puede producir en presencia de una base. En la Fórmula (III), L_2 es un grupo saliente, tal como cloro, bromo, yodo, éster del ácido metanosulfónico o éster del ácido p-toluenosulfónico. El compuesto representado por la Fórmula (III) se puede obtener de proveedores comerciales o puede producirse a través de un método conocido. La cantidad del compuesto representado por Fórmula (III) usada es generalmente de 1 a 10 moles, preferentemente de 1 a 5 moles, por mol del compuesto representado por la Fórmula (EE).

15 Los ejemplos de bases, incluyen bases inorgánicas, tales como hidrogenocarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, hidróxido de cesio, hidruro sódico e hidruro potásico; aminas orgánicas, tales como trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, diisopropilamina, N-metilmorfolina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, lutidina y colidina; y similares. La cantidad de la base usada es generalmente de 1 a 20 100 moles, preferentemente de 1 a 10 moles, por mol del compuesto representado por la Fórmula (EE).

25 El disolvente de reacción no está particularmente limitado, y se puede usar cualquier disolvente que no afecte negativamente a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, N-metilpirrolidin-2-ona, acetonitrilo y similares. Estos disolventes pueden usarse solos o en una mezcla.

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

30 Cuando el compuesto de la Fórmula (IV) se usa como reactivo alquilante, el compuesto representado por la Fórmula (FF) se puede producir a través de una reacción de Mitsunobu. Esta etapa generalmente se puede realizar mediante un método conocido, por ejemplo, el método desvelado en Chemical Reviews, Vol. 109, pág. 2551 (2009). Por ejemplo, esta etapa se puede realizar en presencia de un reactivo de Mitsunobu y un reactivo de fosfina en un disolvente que no afecte negativamente a la reacción. Esta etapa se realiza generalmente usando el compuesto representado por la Fórmula (IV) en una cantidad de 1 a 10 moles, preferentemente de 1 a 5 moles, por mol del compuesto representado por la Fórmula (EE).

40 Los ejemplos de reactivos de Mitsunobu incluyen azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo y similares. La cantidad del reactivo de Mitsunobu usado, es generalmente de 1 a 10 moles, preferentemente de 1 a 5 moles, por mol del compuesto representado por la Fórmula (EE).

45 Los ejemplos de reactivos de fosfina incluyen trifenilfosfina y tributilfosfina. La cantidad del reactivo de fosfina usado, es generalmente de 1 a 10 moles, preferentemente de 1 a 5 moles, por mol del compuesto representado por la Fórmula (EE).

El disolvente de reacción no está particularmente limitado, y se puede usar cualquier disolvente que no afecte negativamente a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen tolueno, benceno, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, dimetilsulfóxido y mezclas de los mismos.

50 La temperatura de reacción generalmente varía de -78 a 200 °C, preferentemente de 0 a 50 °C. El tiempo de reacción generalmente varía de 5 minutos a 3 días, preferentemente de 10 minutos a 48 horas.

55 El compuesto obtenido de esta manera, representado por la Fórmula (FF) puede someterse a la etapa posterior después, o sin, aislamiento y purificación de la mezcla de reacción mediante métodos conocidos de separación y purificación, tales como concentración, concentración al vacío, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación y cromatografía.

Etapa 5

60 Esta etapa produce un compuesto representado por la Fórmula (GG) haciendo reaccionar el compuesto representado por la Fórmula (FF) con amoníaco o una sal del mismo.

La cantidad de amoníaco o una sal del mismo utilizada en este paso es generalmente una cantidad molar equimolar a excesiva por mol del compuesto representado por la Fórmula (FF).

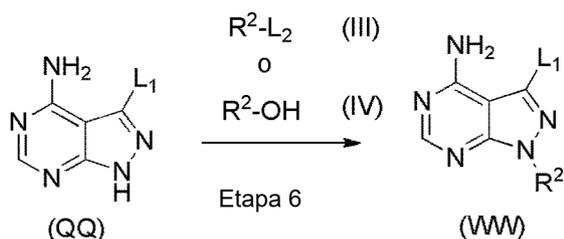
65 El disolvente de reacción no está particularmente limitado, y se puede usar cualquier disolvente que no afecte

negativamente a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen agua, metanol, etanol, isopropanol, alcohol *terc*-butílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetilformamida, 1,2-dimetoxietano, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido y mezclas de los mismos.

- 5 La temperatura de reacción generalmente varía de 0 a 200 °C, preferentemente de temperatura ambiente a 150 °C. El tiempo de reacción generalmente varía de 5 minutos a 7 días, preferentemente de 30 minutos a 4 días.

- 10 El compuesto obtenido de esta manera, representado por la Fórmula (GG) puede someterse a la etapa posterior después, o sin, aislamiento y purificación de la mezcla de reacción mediante métodos conocidos de separación y purificación. tales como concentración, concentración al vacío, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación y cromatografía.

Método de producción 3



- 15 en donde L_1 y L_2 son cada uno, un grupo saliente y R^2 es como se ha definido anteriormente.

Etapa 6

- 20 Esta etapa produce un compuesto representado por la Fórmula (WW) usando un compuesto representado por la Fórmula (QQ) y un compuesto representado por la Fórmula (III) o (IV). El compuesto representado por la Fórmula (QQ) se puede obtener de proveedores comerciales o puede producirse a través de un método conocido. Cuando el compuesto representado por la Fórmula (III) se usa como reactivo alquilante, el compuesto representado por la Fórmula (WW) se puede producir en presencia de una base. En la Fórmula (III), L_2 es un grupo saliente, tal como cloro, bromo, yodo, éster del ácido metanosulfónico o éster del ácido p-toluenosulfónico; y puede obtenerse de proveedores comerciales, o se puede producir a través de un método conocido. La cantidad del compuesto representado por Fórmula (III) usada es generalmente de 1 a 10 moles, preferentemente de 1 a 5 moles, por mol del compuesto representado por la Fórmula (QQ).

- 30 Los ejemplos de bases, incluyen bases inorgánicas, tales como hidrogenocarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, hidróxido de cesio, hidruro sódico e hidruro potásico; aminas orgánicas, tales como trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, diisopropilamina, N-metilmorfolina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, lutidina y colidina; y similares. La cantidad de la base usada es generalmente de 1 a 100 moles, preferentemente de 2 a 10 moles, por mol del compuesto representado por la Fórmula (QQ). Los ejemplos del disolvente de reacción incluyen N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N-metilpirrolidin-2-ona, acetonitrilo y similares. Estos disolventes pueden usarse solos o en una mezcla.

- 40 El tiempo de reacción generalmente varía de 0,1 a 100 horas, preferentemente de 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción varía de 0 °C a la temperatura de ebullición del disolvente, preferentemente de 0 a 100 °C.

- 45 Cuando el compuesto de la Fórmula (IV) se usa como reactivo alquilante, el compuesto representado por la Fórmula (WW) se puede producir a través de una reacción de Mitsunobu. Esta etapa generalmente se puede realizar mediante un método conocido, por ejemplo, el método desvelado en Chemical Reviews, Vol. 109, pág. 2551 (2009). Por ejemplo, esta etapa se puede realizar en presencia de un reactivo de Mitsunobu y un reactivo de fosfina en un disolvente que no afecte negativamente a la reacción. Esta etapa se realiza generalmente usando el compuesto representado por la Fórmula (IV) en una cantidad de generalmente 1 a 10 moles, preferentemente de 1 a 5 moles, por mol del compuesto representado por la Fórmula (QQ).

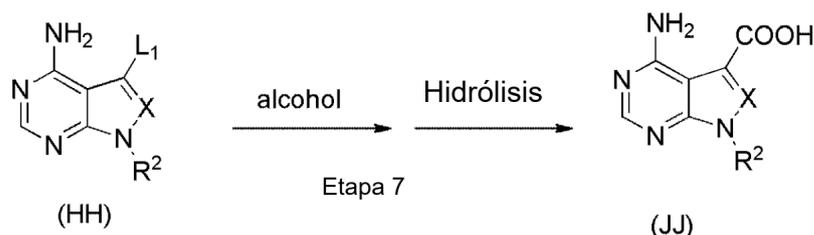
- 50 Los ejemplos de reactivos de Mitsunobu incluyen azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo y similares. La cantidad del reactivo de Mitsunobu usado, es generalmente de 1 a 10 moles, preferentemente de 1 a 5 moles, por mol del compuesto representado por la Fórmula (QQ). Los ejemplos de reactivos de fosfina incluyen trifenilfosfina y tributilfosfina. La cantidad del reactivo de fosfina usado, es generalmente de 1 a 10 moles, preferentemente de 1 a 5 moles, por mol del compuesto representado por la Fórmula (QQ).

El disolvente de reacción no está particularmente limitado, y se puede usar cualquier disolvente que no afecte negativamente a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen tolueno, benceno, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, dimetilsulfóxido y mezclas de los mismos.

- 5 La temperatura de reacción generalmente varía de -78 a 200 °C, preferentemente de 0 a 50 °C. El tiempo de reacción generalmente varía de 5 minutos a 3 días, preferentemente de 10 minutos a 48 horas.

- 10 El compuesto obtenido de esta manera, representado por la Fórmula (WW) puede someterse a la etapa posterior después, o sin, aislamiento y purificación de la mezcla de reacción mediante métodos conocidos de separación y purificación. tales como concentración, concentración al vacío, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación y cromatografía.

Método de producción 4



- 15 en donde L_1 es un grupo saliente, y R^2 y X son como se han definido anteriormente.

Etapa 7

- 20 Esta etapa produce un compuesto representado por la Fórmula (JJ) haciendo reaccionar un compuesto representado por la Fórmula (HH) en una atmósfera de monóxido de carbono en presencia de un alcohol usando, por ejemplo, un metal de transición y opcionalmente una base en un disolvente que no afecta negativamente a la reacción.

- 25 El compuesto representado por la Fórmula (HH) se puede producir mediante las etapas 1 a 3, las etapas 4 y 5 o la etapa 6 del método de producción de la presente solicitud.

En esta etapa, la presión del monóxido de carbono es generalmente de 1 atm a 20 atm, preferentemente de 1 atm a 10 atm.

- 30 La cantidad del compuesto de alcohol usado es generalmente de 1 a una cantidad molar excesiva por mol del compuesto representado por la Fórmula (HH). Los ejemplos de los compuestos de alcohol incluyen metanol, etanol, propanol, alcohol isopropílico, dietilaminoetanol, isobutanol, 4-(2-hidroxiethyl)morfolina, 3-morfolinopropanol, dietilaminopropanol y similares.

- 35 Los ejemplos de catalizadores de metales de transición que se pueden usar en esta etapa incluyen catalizadores de paladio (por ejemplo, acetato de paladio, tris(bencilidenoacetona)dipaladio, dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-paladio (II)-diclorometano, etc.). Según sea necesario, se añade un ligando (por ejemplo, trifenilfosfina, xantphos, tri-*tert*-butilfosfina, etc.). La cantidad del catalizador de metal de transición varía según el tipo de catalizador. Por ejemplo, la cantidad de catalizador de metal de transición usado es generalmente de 0,0001 a 1 mol, preferentemente de 0,001 a 0,5 moles, por mol del compuesto representado por la Fórmula (HH). La cantidad del ligando usado, es generalmente de 0,000 1 a 4 moles, preferentemente de 0,01 a 2 moles, por mol del compuesto representado por la Fórmula (HH).

- 45 Además, puede añadirse una base durante la reacción anterior según sea necesario. Los ejemplos de bases incluyen bases orgánicas, tales como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, N-metilmorfolina, *tert*-butirato potásico, *tert*-butirato sódico, metóxido sódico, etóxido sódico, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida sódica, hexametildisilazida potásica y butil-litio; y bases inorgánicas, tales como hidrogenocarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, hidróxido sódico e hidruro de sodio. La cantidad de la base usada es generalmente de 0,1 a 50 moles, preferentemente de 1 a 20 moles, por mol del compuesto representado por la Fórmula (HH).

- 55 El disolvente de reacción no está particularmente limitado, y se puede usar cualquier disolvente que no afecte negativamente a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno y xileno), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), éteres (por ejemplo, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano), alcoholes (por ejemplo, metanol y etanol), disolventes polares apróticos (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, dimetilsulfóxido y hexametilfosforamida), agua y mezclas de los

mismos. El tiempo de reacción generalmente varía de 0,1 a 100 horas, preferentemente de 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción es generalmente de 0 °C a 200 °C, preferentemente de 0 a 150 °C.

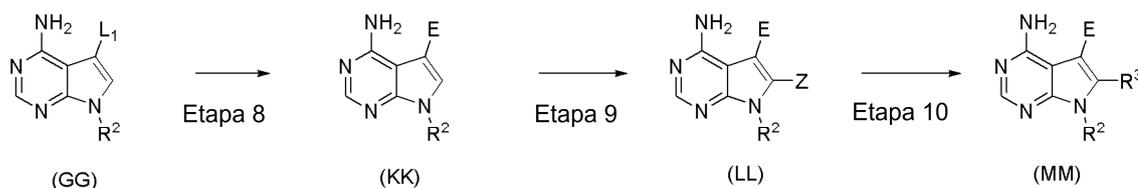
5 Una forma de éster correspondiente al alcohol usado o una mezcla de la forma de éster y un compuesto de ácido carboxílico (JJ) puede someterse a una reacción de hidrólisis para convertir de ese modo la forma de éster o la mezcla en un compuesto representado por la Fórmula (JJ). La hidrólisis se realiza usando a base. Los ejemplos de bases incluyen bases orgánicas, tales como dietilamina, diisopropilamina, *terc*-butirato potásico, *terc*-butirato sódico, metóxido sódico, etóxido sódico, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida sódica, hexametildisilazida potásica y butil-litio; y bases inorgánicas, tales como hidrogenocarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, 10 carbonato de cesio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio e hidróxido de calcio.

El disolvente de reacción no está particularmente limitado, y se puede usar cualquier disolvente que no afecte negativamente a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno y xileno), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), éteres (por ejemplo, 1,2-dimetoxietano, tetrahydrofurano y 1,4-dioxano), 15 alcoholes (por ejemplo, metanol y etanol), disolventes polares apróticos (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, dimetilsulfóxido y hexametilfosforamida), agua y mezclas y mezclas de los mismos.

El tiempo de reacción generalmente varía de 0,1 a 100 horas, preferentemente de 0,5 a 24 horas. La temperatura de 20 reacción varía de 0 °C a la temperatura de ebullición del disolvente, preferentemente de 0 a 150 °C.

El compuesto obtenido de esta manera, representado por la Fórmula (JJ) puede someterse a la etapa posterior después, o sin, aislamiento y purificación de la mezcla de reacción mediante métodos conocidos de separación y purificación. tales como concentración, concentración al vacío, cristalización, extracción con disolvente, 25 reprecipitación y cromatografía.

Método de producción 5



30 en donde L₁ es un grupo saliente; E es éster, ciano o equivalente de ácido carboxílico, tal como carboxamida; Z es halógeno; y R² y R³ son como se definen anteriormente.

Etapa 8

35 Esta etapa produce un derivado de éster o derivado de ciano representado por la Fórmula (KK) haciendo reaccionar el compuesto representado por la Fórmula (GG), en una atmósfera de monóxido de carbono en presencia de un alcohol, o usando un compuesto de ciano, tal como cianuro de cobre o cianuro de zinc, usando, por ejemplo, un catalizador de metal de transición y opcionalmente una base en un disolvente que no afecta negativamente a la reacción.

40 El compuesto representado por Fórmula (GG) puede producirse por las etapas 1 a 3 o las etapas 4 y 5 del método de producción de la presente solicitud.

En la producción del derivado de éster, la presión del monóxido de carbono es generalmente de 1 atm a 20 atm, preferentemente de 1 atm a 10 atm. La cantidad del compuesto de alcohol usado como agente de reacción es de 1 a 45 una cantidad molar excesiva, preferentemente de 1 a 200 moles, por mol del compuesto representado por la Fórmula (GG). Los ejemplos de los compuestos de alcohol incluyen metanol, etanol, propanol, alcohol isopropílico, dietilaminoetanol, isobutanol, 4-(2-hidroxietil)morfolina, 3-morfolinopropanol, dietilaminopropanol y similares.

50 En la producción del derivado de ciano, los ejemplos del compuesto de ciano usados como agente de reacción incluyen cianuro de cobre, cianuro de zinc, tri-n-butilcianoestaño y similares. La cantidad del compuesto de ciano usado como un agente es generalmente de 1 a 100 moles, preferentemente de 1 a 10 moles, por mol del compuesto representado por la Fórmula (GG).

55 Los ejemplos de catalizadores de metales de transición que se pueden usar en esta etapa tanto para la producción del derivado de éster como para la producción del derivado de ciano incluyen catalizadores de paladio (por ejemplo, acetato de paladio, tetraquis trifenilfosfina paladio, tris(bencilidenoacetona)dipaladio, dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)-diclorometano, etc.). Según sea necesario, se añade un ligando (por ejemplo, trifenilfosfina, xantphos, tri-*terc*-butilfosfina, etc.). La

cantidad del catalizador de metal de transición varía según el tipo de catalizador. Por ejemplo, la cantidad de catalizador de metal de transición usado es generalmente de 0,0001 a 1 mol, preferentemente de 0,001 a 0,5 moles, por mol del compuesto representado por la Fórmula (GG). La cantidad del ligando usado, es generalmente de 0,000 1 a 4 moles, preferentemente de 0,01 a 2 moles, por mol del compuesto representado por la Fórmula (GG).

5 Además, puede añadirse una base durante la reacción anterior según sea necesario. Los ejemplos de bases incluyen bases orgánicas, tales como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, N-metilmorfolina, *tert*-butirato potásico, *tert*-butirato sódico, metóxido sódico, etóxido sódico, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida sódica, hexametildisilazida potásica y butil-litio; y bases inorgánicas, tales como hidrogenocarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, hidróxido sódico e hidruro de sodio. La cantidad de la base usada es generalmente de 0,1 a 50 moles, preferentemente de 1 a 20 moles, por mol del compuesto representado por la Fórmula (GG).

15 El disolvente de reacción no está particularmente limitado, y se puede usar cualquier disolvente que no afecte negativamente a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno y xileno), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), éteres (por ejemplo, dimetoxietano, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano), alcoholes (por ejemplo, metanol y etanol), disolventes polares apróticos (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, dimetilsulfóxido y hexametilfosforamida), agua y mezclas y mezclas de los mismos. El tiempo de reacción generalmente varía de 0,1 a 100 horas, preferentemente de 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción es de 0 °C a 200 °C, preferentemente de 0 a 150 °C. El compuesto obtenido de esta manera, representado por la Fórmula (KK) puede someterse a la etapa posterior después, o sin, aislamiento y purificación de la mezcla de reacción mediante medios conocidos de separación y purificación. tales como concentración, concentración al vacío, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación y cromatografía.

25 Etapa 9

Esta etapa produce un compuesto halógeno (LL) tratando el compuesto representado por la Fórmula (KK) con un agente halogenante.

30 Esta etapa generalmente se realiza usando un reactivo halogenado en una cantidad generalmente de 1 a 10 moles, preferentemente de 1 a 5 moles, por mol del compuesto representado por la Fórmula (KK).

Los ejemplos de reactivos de halogenación incluyen bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano, N-yodosuccinimida, N-bromosuccinimida, N-clorosuccinimida, yodo, bromo y similares. El disolvente de reacción no está particularmente limitado, y se puede usar cualquier disolvente que no afecte negativamente a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen diclorometano, cloroformo, tolueno, benceno, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, dimetilsulfóxido y mezclas de los mismos.

40 Los ejemplos del halógeno representado por Z incluyen flúor, cloro, bromo, yodo y similares.

La temperatura de reacción generalmente varía de -78 a 200 °C, preferentemente de 0 a 50 °C. El tiempo de reacción generalmente varía de 5 minutos a 6 días, preferentemente de 10 minutos a 3 días.

45 El compuesto obtenido de esta manera, representado por la Fórmula (LL) puede someterse a la etapa posterior después, o sin, aislamiento y purificación de la mezcla de reacción mediante medios conocidos de separación y purificación. tales como concentración, concentración al vacío, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación y cromatografía.

50 Además, E puede convertirse en otro E, según se requiera, mediante un método conocido, como la hidrólisis o la solvolisis. Por ejemplo, el ciano puede convertirse a carboxamida mediante hidrólisis, y el ciano o la carboxamida pueden convertirse al éster mediante solvolisis.

55 Etapa 10

Esta etapa produce un compuesto representado por la Fórmula (MM) sometiendo el compuesto representado por la Fórmula (LL) a una reacción de acoplamiento con un derivado de borato, derivado de ácido bórico, derivado de estaño, derivado de acetileno, sal de metal alcalino, sal de metal alcalinotérreo, alcóxido o tioalcóxido que tiene R³ usando, por ejemplo, un metal de transición y opcionalmente una base en un disolvente que no afecta negativamente a la reacción.

65 La cantidad del derivado de borato, derivado de ácido bórico, derivado de estaño, derivado de acetileno, sal de metal alcalino, sal de metal alcalinotérreo, alcóxido o tioalcóxido que tiene R³ usado es generalmente de 1 a 100 moles, preferentemente de 1 a 20 moles. Los ejemplos de catalizadores de metales de transición que se pueden usar en esta etapa incluyen catalizadores de paladio (por ejemplo, acetato de paladio, tetraquis trifenilfosfina paladio, tris(bencilidenoacetona)dipaladio, dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), complejo de dicloruro de 1,1'-

bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)-diclorometano, etc.). Según sea necesario, se añade un ligando (por ejemplo, trifenilfosfina, xantphos, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo, triciclohexilfosfina, tri-*tert*-butilfosfina, etc.). Los ejemplos de catalizadores de cobre incluyen yoduro de cobre, bromuro de cobre y cloruro de cobre. La cantidad del catalizador de metal de transición varía según el tipo de catalizador. Por ejemplo, la cantidad de catalizador de metal de transición usado es generalmente de 0,0001 a 1 mol, preferentemente de 0,001 a 0,5 moles, por mol del compuesto representado por la Fórmula (LL). Los catalizadores de metales de transición pueden usarse en combinación, según sea necesario. La cantidad del ligando usado, es generalmente de 0,000 1 a 4 moles, preferentemente de 0,01 a 2 moles, por mol del compuesto representado por la Fórmula (LL).

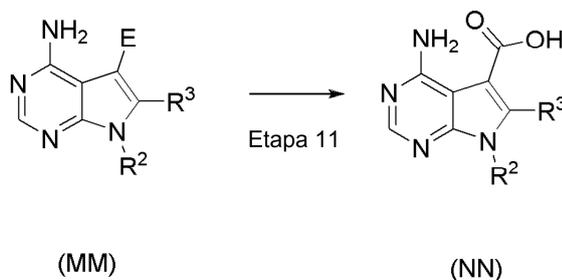
Además, puede añadirse una base durante la reacción anterior según sea necesario. Los ejemplos de bases incluyen bases orgánicas, tales como trietilamina, diisopropilamina, piridina, lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, N-metilmorfolina, *tert*-butirato potásico, *tert*-butirato sódico, metóxido sódico, etóxido sódico, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida sódica, hexametildisilazida potásica y butil-litio; y bases inorgánicas, tales como hidrogenocarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, fosfato potásico, hidróxido sódico e hidruro de sodio. La cantidad de la base usada es generalmente de 0,1 a 50 moles, preferentemente de 1 a 20 moles, por mol del compuesto representado por la Fórmula (LL).

El disolvente de reacción no está particularmente limitado, y se puede usar cualquier disolvente que no afecte negativamente a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno y xileno), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), éteres (por ejemplo, dimetoxietano, tetrahydrofurano y 1,4-dioxano), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol y etilenglicol), disolventes polares apróticos (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, dimetilsulfóxido y hexametilfosforamida), agua y mezclas y mezclas de los mismos.

El tiempo de reacción generalmente varía de 0,1 a 100 horas, preferentemente de 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción varía de 0 °C a la temperatura de ebullición del disolvente, preferentemente de 0 a 160 °C.

El compuesto obtenido de esta manera, representado por la Fórmula (MM) puede someterse a la etapa posterior después, o sin, aislamiento y purificación de la mezcla de reacción mediante medios conocidos de separación y purificación, tales como concentración, concentración al vacío, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación y cromatografía.

Método de producción 6



en donde E, R² y R³ son como se han definido anteriormente.

Etapa 11

Esta etapa produce un compuesto de ácido carboxílico representado por la Fórmula (NN) hidrolizando el compuesto representado por la Fórmula (MM).

La hidrólisis se realiza usando una base o un ácido. Los ejemplos de bases incluyen bases orgánicas, tales como dietil amina, diisopropilamina, *tert*-butirato potásico, *tert*-butirato sódico, metóxido sódico, etóxido sódico, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida sódica, hexametildisilazida potásica y butil-litio; y bases inorgánicas, tales como hidrogenocarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio e hidróxido de calcio. Los ejemplos de ácidos incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares.

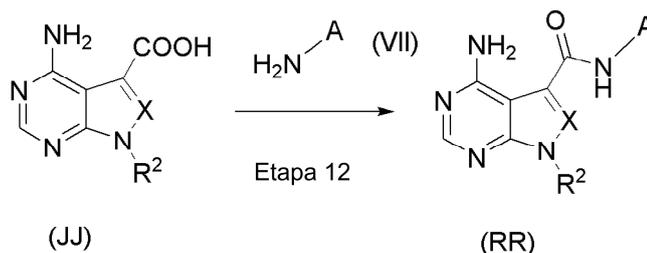
El disolvente de reacción no está particularmente limitado, y se puede usar cualquier disolvente que no afecte negativamente a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno y xileno), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), éteres (por ejemplo, dimetoxietano, tetrahydrofurano y 1,4-dioxano), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol y etilenglicol), disolventes polares apróticos (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, dimetilsulfóxido y hexametilfosforamida), agua y mezclas y mezclas de los

mismos.

El tiempo de reacción generalmente varía de 0,1 a 100 horas, preferentemente de 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción varía de 0 °C a la temperatura de ebullición del disolvente, preferentemente de 0 a 160 °C.

El compuesto obtenido de esta manera, representado por la Fórmula (NN) puede someterse a la etapa posterior después, o sin, aislamiento y purificación de la mezcla de reacción mediante medios conocidos de separación y purificación, tales como concentración, concentración al vacío, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación y cromatografía.

Método de producción 7



en donde A, R² y X son como se han definido anteriormente.

15 Etapa 12

Esta etapa produce un compuesto representado por la Fórmula (RR) realizando una reacción de amidación usando el compuesto representado por la Fórmula (JJ) y un compuesto representado por la Fórmula (VII). Esta etapa se realiza en presencia de un agente de condensación apropiado o un agente activador como reactivo de amidación, usando el compuesto de Fórmula (VII) en una cantidad de generalmente de 0,5 a 10 moles, preferentemente de 1 a 3 moles, por mol del compuesto representado por la Fórmula (JJ).

El disolvente de reacción no está particularmente limitado, y se puede usar cualquier disolvente que no afecte negativamente a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen isopropanol, alcohol *tert*-butilico, tolueno, benceno, cloruro de metileno, cloroformo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidiona, dimetilsulfóxido, acetonitrilo y mezclas de los mismos.

La temperatura de reacción generalmente varía de -78 a 200 °C, preferentemente de 0 a 100 °C. El tiempo de reacción generalmente varía de 5 minutos a 7 días, preferentemente de 5 minutos a 3 días, más preferentemente de 5 minutos a 10 horas.

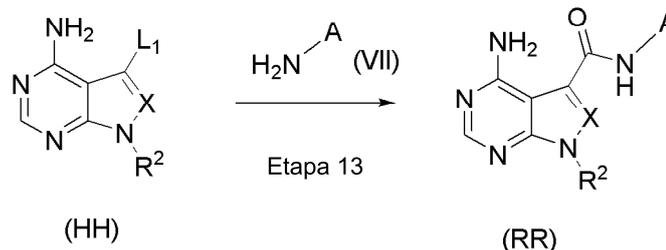
Los ejemplo de agentes de condensación y agentes de activación incluyen difenilfosforil azida, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, sal de benzotriazol-1-iloxi-trisdimetilaminofosfonio, cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, combinación de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol, cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio, hexafluorofosfato de (dimetilamino)-N,N-dimetil(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metaniminio, 1,1-carbonildiimidazol, imida del ácido N-hidroxisuccínico y similares.

Además, puede añadirse una base durante la reacción anterior según sea necesario. Los ejemplos de bases incluyen bases orgánicas, tales como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, *tert*-butirato potásico, *tert*-butirato sódico, metóxido sódico, etóxido sódico, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida sódica, hexametildisilazida potásica, diazabicycloundeceno, diazabicyclononeno y butil-litio; y bases inorgánicas, tales como hidrogenocarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, hidróxido sódico e hidruro de sodio. La cantidad de la base añadida es generalmente de 1 a 100 moles, preferentemente de 1 a 10 moles, por mol del compuesto representado por la Fórmula (JJ).

Después de completar la reacción, puede añadirse una base, como una solución de hidróxido sódico, para realizar un tratamiento posterior.

El compuesto obtenido de esta manera, representado por la Fórmula (RR) puede aislarse y purificarse por medios conocidos de separación y purificación, tales como concentración, concentración al vacío, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación y cromatografía.

Método de producción 8



en donde L_1 es un grupo saliente, y A, R^2 y X son como se han definido anteriormente.

Etapa 13

5 Esta etapa produce un compuesto representado por la Fórmula (RR) haciendo reaccionar el compuesto representado por la Fórmula (HH) en presencia del compuesto (VII) en una atmósfera de monóxido de carbono usando, por ejemplo, un metal de transición y opcionalmente una base en un disolvente que no afecta negativamente a la reacción.

10 En esta etapa, la presión del monóxido de carbono es generalmente de 1 atm a 20 atm, preferentemente de 1 atm a 10 atm.

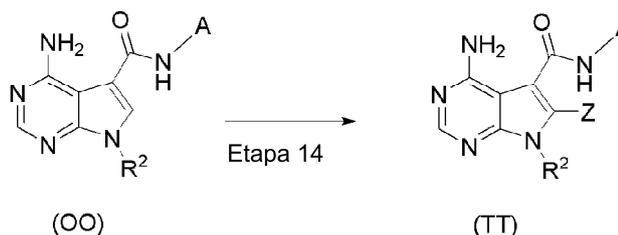
15 Los ejemplos de catalizadores de metales de transición que se pueden usar en esta etapa incluyen catalizadores de paladio (por ejemplo, acetato de paladio, tris(dibencilidenoacetona)dipaladio, dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)-diclorometano, etc.). Según sea necesario, se añade un ligando (por ejemplo, trifenilfosfina, xantphos, tri-*terc*-butilfosfina, etc.). La cantidad del catalizador de metal de transición varía según el tipo de catalizador. Por ejemplo, la cantidad de catalizador de metal de transición usado es generalmente de 0,0001 a 1 mol, preferentemente de 0,001 a 0,5 moles, por mol del compuesto representado por la Fórmula (HH). La cantidad del ligando usado, es generalmente de 0,000 1 a 4 moles, preferentemente de 0,01 a 2 moles, por mol del compuesto representado por la Fórmula (HH).

25 Además, puede añadirse una base durante la reacción anterior según sea necesario. Los ejemplos de bases incluyen bases orgánicas, tales como trietilamina, diisopropilamina, piridina, lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, N-metilmorfolina, *terc*-butirato potásico, *terc*-butirato sódico, metóxido sódico, etóxido sódico, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida sódica, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, hexametildisilazida potásica y butil-litio; y bases inorgánicas, tales como hidrogenocarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, hidróxido sódico e hidruro de sodio. La cantidad de la base usada es generalmente de 0,1 a 50 moles, preferentemente de 1 a 20 moles, por mol del compuesto representado por la Fórmula (HH).

30 El disolvente de reacción no está particularmente limitado, y se puede usar cualquier disolvente que no afecte negativamente a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno y xileno), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), éteres (por ejemplo, dimetoxietano, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano), alcoholes (por ejemplo, metanol y etanol), disolventes polares apróticos (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidina, dimetilsulfóxido y hexametilfosforamida), agua y mezclas y mezclas de los mismos. El tiempo de reacción generalmente varía de 0,1 a 100 horas, preferentemente de 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción varía de 0 a 250 °C, preferentemente de 0 a 200 °C.

40 El compuesto obtenido de esta manera, representado por la Fórmula (RR) puede aislarse y purificarse por medios conocidos de separación y purificación, tales como concentración, concentración al vacío, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación y cromatografía.

Método de producción 9



45 en donde A, Z y R^2 son como se han definido anteriormente.

Esta etapa produce un compuesto representado por la Fórmula (TT) a partir de un compuesto representado por la Fórmula (OO) usando un reactivo halogenado adecuado.

- 5 Esta etapa generalmente se realiza usando un reactivo halogenado en una cantidad generalmente de 1 a 10 moles, preferentemente de 1 a 5 moles, por mol del compuesto representado por la Fórmula (OO).

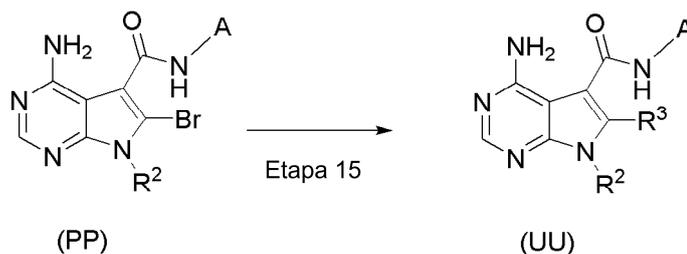
Los ejemplos de reactivos de halogenación incluyen bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano, N-yodosuccinimida, N-bromosuccinimida, N-clorosuccinimida, yodo, bromo y similares. El disolvente de reacción no está particularmente limitado, y se puede usar cualquier disolvente que no afecte negativamente a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno y xileno), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), éteres (por ejemplo, dimetoxietano, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano), disolventes polares apróticos (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, dimetilsulfóxido y hexametilfosforamida), cloroformo, diclorometano, tetracloruro de carbono y mezclas de los mismos.

15 Los ejemplos del halógeno representado por Z incluyen flúor, cloro, bromo, yodo y similares.

La temperatura de reacción generalmente varía de -78 a 200 °C, preferentemente de -10 a 50 °C. El tiempo de reacción generalmente varía de 5 minutos a 6 días, preferentemente de 10 minutos a 3 días.

20 El compuesto obtenido de esta manera, representado por la Fórmula (TT) puede aislarse y purificarse por medios conocidos de separación y purificación, tales como concentración, concentración al vacío, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación y cromatografía.

Método de producción 10



25 en donde A, R² y R³ son como se han definido anteriormente.

30 Esta etapa produce un compuesto representado por la Fórmula (UU) al someter un compuesto representado por la Fórmula (PP) a una reacción de acoplamiento con un derivado de borato, derivado de ácido bórico, derivado de estaño, derivado de acetileno, sal de metal alcalino o sal de metal alcalinotérreo que tiene R³ usando, por ejemplo, un metal de transición y opcionalmente una base en un disolvente que no afecta negativamente a la reacción.

35 La cantidad del derivado de borato, derivado de ácido bórico, derivado de estaño, derivado de acetileno, sal de metal alcalino, sal de metal alcalinotérreo, alcóxido o tioalcóxido que tiene R³ usado es generalmente de 1 a 100 moles, preferentemente de 1 a 20 moles. Los ejemplos de catalizadores de metales de transición que se pueden usar en esta etapa incluyen catalizadores de paladio (por ejemplo, acetato de paladio, tetraquis trifenilfosfina paladio, tris(bencilidenoacetona)dipaladio, dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)-diclorometano, etc.). Según sea necesario, se añade un ligando (por ejemplo, trifenilfosfina, xantphos, 2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, 2-diciclohexilfosfina-2',6'-dimetoxibifenilo, triciclohexilfosfina, tri-*tert*-butilfosfina, etc.). Según sea necesario puede usarse un catalizador de cobre. Los ejemplos de catalizadores de cobre incluyen yoduro de cobre, bromuro de cobre y cloruro de cobre. La cantidad del catalizador de metal de transición varía según el tipo de catalizador. Por ejemplo, la cantidad de catalizador de metal de transición usado es generalmente de 0,0001 a 1 mol, preferentemente de 0,001 a 0,5 moles, por mol del compuesto representado por la Fórmula (PP). Los catalizadores de metales de transición pueden usarse, o usarse en combinación, según sea necesario. La cantidad del ligando usado, es generalmente de 0,000 1 a 4 moles, preferentemente de 0,01 a 2 moles, por mol del compuesto representado por la Fórmula (PP).

45 Además, puede añadirse una base durante la reacción anterior según sea necesario. Los ejemplos de bases incluyen bases orgánicas, tales como trietilamina, diisopropilamina, diisopropilamina, piridina, lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, N-metilmorfolina, *tert*-butirato potásico, *tert*-butirato sódico, metóxido sódico, etóxido sódico, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida sódica, hexametildisilazida potásica y butil-litio; y bases inorgánicas, tales como hidrogenocarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, fosfato potásico, hidróxido sódico e hidruro de sodio. La cantidad de la base usada es generalmente de 0,1 a 50 moles, preferentemente de 1 a 20 moles, por mol del compuesto representado por la Fórmula (PP).

El disolvente de reacción no está particularmente limitado, y se puede usar cualquier disolvente que no afecte negativamente a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno y xileno), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), éteres (por ejemplo, dimetoxietano, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, etilenglicol e isopropanol), disolventes polares apróticos (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, dimetilsulfóxido y hexametilfosforamida), agua y mezclas y mezclas de los mismos.

El tiempo de reacción varía de 0,1 a 100 horas, preferentemente de 0,5 a 48 horas. La temperatura de reacción varía de 0 °C a la temperatura de ebullición del disolvente, preferentemente de 0 a 160 °C.

El compuesto obtenido de esta manera, representado por la Fórmula (UU) puede someterse a la etapa posterior después, o sin, aislamiento y purificación de la mezcla de reacción mediante medios conocidos de separación y purificación, tales como concentración, concentración al vacío, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación y cromatografía.

Cuando los compuestos de la presente invención tienen isómeros, tales como isómeros ópticos, estereoisómeros, regioisómeros e isómeros rotacionales, las mezclas de cualquiera de los isómeros se incluyen dentro del alcance de los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, cuando los compuestos de la presente invención tienen isómeros ópticos, el isómero óptico separado de una mezcla racémica también se incluye dentro del alcance de los compuestos de la presente invención. Cada uno de estos isómeros puede obtenerse como un compuesto único por medios conocidos de síntesis y separación (por ejemplo, concentración, extracción con disolvente, cromatografía en columna, recristalización, etc.).

Los compuestos o sales de los mismos de la presente invención pueden estar en forma de cristales. Los cristales individuales y las mezclas polimórficas se incluyen dentro del alcance de los compuestos o sales de los mismos de la presente invención. Tales cristales se pueden producir por cristalización de acuerdo con un método de cristalización conocido per se en la técnica. Los compuestos o sales de los mismos de la presente invención pueden ser solvatos (por ejemplo, hidratos) o no solvatos. Cualquiera de tales formas está incluida dentro del alcance de los compuestos o sales de los mismos de la presente invención. Los compuestos marcados con un isótopo (por ejemplo, ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ³⁵S, ¹²⁵I, etc.) también se incluyen dentro del alcance de los compuestos o sales de los mismos de la presente invención.

Los profármacos de los compuestos o sales de los mismos de la presente invención se refieren a compuestos que pueden convertirse en los compuestos o sales de los mismos de la presente invención a través de una reacción con una enzima, ácido gástrico o similares, en condiciones fisiológicas in vivo, es decir, compuestos que pueden convertirse en los compuestos o sales de los mismos de la presente invención mediante oxidación enzimática, reducción, hidrólisis o similares; o compuestos que pueden convertirse en los compuestos o sales de los mismos de la presente invención por hidrólisis con ácido gástrico o similares. Además, los profármacos de los compuestos o sus sales de la presente invención pueden ser compuestos que pueden convertirse en los compuestos o sus sales de la presente invención en condiciones fisiológicas, tales como aquellas descritas en "Iyakuhi no Kaihatsu [Development of Pharmaceuticals]", Vol. 7, Molecular Design, publicada en 1990 por Hirokawa Shoten Co., págs. 163-198.

Las sales de los compuestos de la presente invención se refieren a sales comunes usadas en el campo de la química orgánica. Los ejemplos de tales sales incluyen sales de adición de bases a un grupo carboxilo cuando el compuesto tiene un grupo carboxilo, y sales de adición de ácido a un grupo amino o heterocíclico básico cuando el compuesto tiene un grupo amino o heterocíclico básico.

Los ejemplos de sales de adición de ácido incluyen sales de ácido inorgánico, tales como clorhidrato, sulfato, nitrato, fosfato y perclorato; sales de ácidos orgánicos tales como acetato, formiato, maleato, fumarato, tartrato, citrato, ascorbato y trifluoroacetato; y sulfonatos, tales como metanosulfonato, isetionato, bencenosulfonato y p-toluenosulfonato.

En la presente memoria descriptiva, "RET" significa tirosina quinasa RET (forma siglada de *rearranged during transfection*: reordenado durante la transfección), e incluye RET humana y RET de mamífero no humano, preferentemente RET humana. Adicionalmente, el término "RET" incluye isoformas. Además, se sabe que para RET hay tres tipos de proteínas, es decir, RET9, RET43 y RET51, debido a la diferencia en el corte y empalme del extremo carboxi (Trends in Genetics, 2006, Vol. 22, págs. 627-636). Además de estos tres tipos de proteínas, "RET" incluye todas las variantes de corte y empalme que se conocen actualmente y las se conocerán en el futuro, siempre que contengan el sitio de unión a ATP de RET.

Los ejemplos de RET humana incluyen un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos codificada por el número de referencia de GenBank: NM_020975, y un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos codificada por el número de referencia de GenBank: NM_020630.

Adicionalmente, los ejemplos del gen que codifica RET incluyen un polinucleótido que comprende la secuencia de las bases 191 a 3535 de la secuencia de bases representada por el número de referencia de GenBank: NM_020975,

un polinucleótido que comprende la secuencia de las bases 191 a 3409 de la secuencia de bases representada por el número de referencia de GenBank: NM_020630 y similares.

5 Además, el RET de la presente invención puede tener translocaciones y mutaciones (incluyendo mutaciones puntuales, mutaciones de delección y mutaciones de inserción), siempre que tenga actividad de quinasa RET.

10 Las translocaciones de RET en la presente invención incluyen un caso en el que la totalidad o parte de la proteína RET que tiene actividad de quinasa RET se fusiona con la totalidad o parte de otra proteína (por ejemplo, la proteína KIF5B, la proteína CCDC6, la proteína NCOA4 o proteína TRIM33) para formar una proteína fusionada, y preferentemente CCDC6-RET y KIF5B-RET (CCDC6-RET significa que parte de la proteína CCDC6 y parte de la proteína RET están fusionadas en este orden; en lo sucesivo en el presente documento, el mismo) (Drilon A, Cancer Discov., 3 (6), pág. 630-635 (2013)).

15 Las mutaciones de RET en la presente invención pueden ser mutaciones puntuales, mutaciones de delección o mutaciones de inserción, siempre que el RET tenga actividad de quinasa RET. Las mutaciones de RET incluyen polipéptidos que tienen actividad de quinasa RET y que comprenden una secuencia de aminoácidos mutada por sustitución, delección o adición de uno o varios aminoácidos, o mediante una combinación de las mismas, en la secuencia de aminoácidos de RET, por ejemplo, la secuencia de aminoácidos codificada por el número de referencia de GenBank: NM_020975 o la secuencia de aminoácidos codificada por el número de referencia de GenBank:
20 NM_020630.

25 Las regiones a mutar no están limitadas, siempre que el RET tenga actividad de quinasa RET. La región de unión a ATP o la región vigilante pueden estar mutadas. La región del resto adyacente a la región bisagra a la que se une el ATP de la proteína quinasa se denomina región vigilante. El resto de aminoácido de esta región afecta en gran medida la configuración espacial del bolsillo de unión a ATP. El aminoácido de la región vigilante en RET es la valina 804 de la secuencia de aminoácidos codificada por el número de referencia de GenBank: NM_020975 o número de referencia de GenBank: NM_020630. La mutación de RET V804L y la mutación de RET V804M se han informado clínicamente en pacientes con cáncer de tiroides (Bolino A, Oncogene, 10, pág. 2415-2419, (1995), etc.).

30 Además, se sabe que la administración continua de un inhibidor de proteína quinasa a menudo conduce a mutaciones espontáneas en los restos de aminoácidos de la región vigilante (Kobayashi S, N Engl J Med., 352(8): pág. 786-792, (2005), etc.). Por lo tanto, la administración continua de un inhibidor de RET puede conducir a una mutación en la valina 804 de la región vigilante (Cranston AN, Cancer Res., 66 (20): pág. 10179-10187, (2006)). Las mutaciones en la región vigilante adquieren resistencia a los inhibidores y, por lo tanto, pueden provocar problemas
35 terapéuticos graves. De hecho, la investigación básica ha notificado que las células obtenidas al introducir la mutación V804L o la mutación V804M en RET muestran resistencia a Vandetanib, que es un fármaco que tiene actividad inhibidora de RET (Carlomagno F, Oncogene, 23, pág. 6056-6063, (2004)).

40 Estos RET mutantes resistentes son preferentemente RET que tienen V804L, V804M, V804E, Y806C, Y806E, Y806S, Y806H o Y806N, en los que la valina 804, que es la región vigilante, o su vecina la tirosina 806, están sustituidas por otro aminoácido; y más preferentemente, el RET que tiene V804L o V804M en que la valina 804 está sustituida por leucina o metionina.

45 Además, el RET de la presente invención puede tener mutaciones en regiones distintas de la región vigilante, siempre que tenga actividad de quinasa RET. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, RET que tenga C618S, C620R, C630R, C634R, C634W, C634Y, C691S, E768D, A883F, A883S, E884V, S891A, S891L o M918T (por ejemplo, C618S representa RET en la que la cisteína 618 está sustituida por serina; en lo sucesivo en el presente documento la misma) en la secuencia de aminoácidos codificada por el número de referencia de GenBank:
50 NM_020975 o número de referencia de GenBank: NM_020630. Es preferente C634W.

La presencia de mutaciones de RET puede examinarse analizando la secuencia génica de RET o la secuencia de ARNm, que es un transcrito del gen de RET. Los ejemplos del método de análisis de secuencias incluyen el método de terminación de cadena por didesoxinucleótidos (Sanger *et al.* (1977) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 74:5463) y similares. La secuencia también puede analizarse utilizando un secuenciador de ADN adecuado.

55 La presencia de mutaciones de RET también se puede analizar mediante, por ejemplo, hibridación *in situ*, análisis por transferencia de Northern, micromatriz de ADN, RT-PCR, SSCP-PCR (polimorfismo de conformación monocatenaria -PCR), o similares. Estos métodos se pueden realizar de manera convencional (Clinical Cancer Research, 8, 457-463, 2002).

60 Adicionalmente, la presencia de mutaciones de RET se puede analizar mediante, por ejemplo, un método inmunoquímico (por ejemplo, técnicas inmunohistoquímicas, método de inmunoprecipitación, transferencia de Western, citometría de flujo, ELISA, RIA o similares). Estos métodos se pueden realizar de manera convencional.

65 Para analizar la presencia de mutaciones RET por PCR, la secuencia del cebador se puede diseñar de manera convencional. La secuencia del cebador se puede diseñar utilizando, por ejemplo, Primer Expression (Perkin-Elmer

Applied Biosystems).

Debido a su excelente actividad inhibidora de RET, los compuestos o sus sales de la presente invención son útiles como preparaciones farmacéuticas para prevenir y tratar enfermedades relacionadas con RET. Los ejemplos de "enfermedades relacionadas con RET" incluyen enfermedades cuya incidencia puede reducirse y cuyos síntomas pueden remitir, aliviarse y/o curarse completamente mediante la eliminación, supresión y/o inhibición de la función de RET. Los ejemplos de tales enfermedades incluyen, pero sin limitación, tumores malignos, etc. Los ejemplos preferentes de tumores malignos incluyen tumores malignos con activación de RET potenciada, más preferentemente cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de mama, cáncer colorrectal o cáncer de tiroides con RET sobrerreactivada.

La frase "activación de RET potenciada" indica que el estado activado de RET se potencia debido a, por ejemplo, translocaciones y mutaciones (incluyendo mutaciones puntuales, mutaciones de delección y mutaciones de inserción) del gen de RET, y sobreexpresión (incluyendo números de copias del gen de RET aumentados, sobreexpresión del ARN mensajero de RET, proteínas RET aumentadas y proteínas RET activadas constitutivamente).

El tipo de cáncer y tumor a tratar mediante los compuestos o sales de los mismos de la presente invención no está particularmente limitado. Los ejemplos incluyen cánceres epiteliales (cánceres de órganos respiratorios, cánceres del aparato digestivo, cánceres de los órganos genitales, cánceres de órganos de secreción, etc.), sarcomas, tumores hematopoyéticos, tumores del sistema nervioso central y tumores de nervios periféricos.

Los ejemplos específicos del tipo de cáncer incluyen cáncer de cabeza y cuello, cáncer de tiroides, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer de duodeno, cáncer de hígado, cáncer de las vías biliares (de vesícula biliar, colangiocarcinoma, etc.), cáncer de páncreas, cáncer colorrectal (cáncer de colon, cáncer de recto, etc.), cáncer de pulmón (cáncer de pulmón no microcítico, cáncer microcítico de pulmón, mesotelioma, etc.), cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de útero (cáncer de cuello uterino, cáncer de endometrio, etc.), cáncer renal, cáncer de pelvis renal-ureteral, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, tumor testicular, leucemia, linfoma maligno, mieloma múltiple, osteosarcoma, sarcoma de partes blandas, cáncer de piel, tumor cerebral, tumor suprarrenal, neuroblastoma y similares. El cáncer diana es preferentemente cáncer de pulmón (cáncer de pulmón no microcítico, cáncer microcítico de pulmón, mesotelioma, etc.), cáncer colorrectal (cáncer de colon, cáncer de recto, etc.), cáncer de tiroides, cáncer de mama, tumor cerebral y leucemia; y de forma particular, preferentemente cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de mama, cáncer colorrectal y cáncer de tiroides.

Cuando los compuestos o sales de los mismos de la presente invención se utilizan como preparaciones farmacéuticas, se puede añadir un vehículo farmacéutico, si es necesario, formando de este modo una forma farmacéutica adecuada de acuerdo con los fines de prevención y tratamiento. Los ejemplos de la forma de farmacéutica incluyen preparaciones orales, inyecciones, supositorios, pomadas, parches, y similares; preferentemente preparaciones orales. Dichas formas farmacéuticas pueden formarse por métodos convencionalmente conocidos por los expertos en la materia.

Como vehículo farmacéutico, diversos materiales de vehículo orgánicos o inorgánicos convencionales utilizados como materiales de preparación pueden mezclarse como un excipiente, aglutinante, disgregante, lubricante o agente de recubrimiento en preparaciones sólidas; o como un disolvente, agente solubilizante, agente de suspensión, agente de isotonicidad, ajustador/tampón de pH, o agente calmante en preparaciones líquidas. Además, los aditivos de preparaciones farmacéuticas, tales como los antisépticos, antioxidantes, colorantes, edulcorantes y estabilizadores, también se pueden usar, si es necesario.

Cuando se prepara una preparación sólida para administración oral, se puede añadir opcionalmente al compuesto de la presente invención un excipiente, un aglutinante, un disgregante, un lubricante, un colorante, un edulcorante y similares; y la mezcla resultante puede formularse en comprimidos, comprimidos recubiertos, gránulos, polvos, cápsulas, etc., de acuerdo con un método habitual.

Cuando se prepara una inyección, se puede añadir a los compuestos de la presente invención un ajustador de pH, un tampón, un estabilizante, un agente de isotonicidad, un anestésico local, y similares, según sea necesario; y la mezcla resultante puede formularse como inyecciones subcutáneas, intramusculares e intravenosas de acuerdo con un método habitual.

La cantidad del compuesto de la presente invención a incorporar en cada una de tales formas de dosificación unitarias depende del estado del paciente al que se administra el compuesto, la forma de farmacéutica, etc. En general, en el caso de un agente oral, una inyección y un supositorio, la cantidad del compuesto de la presente invención es preferentemente de 0,05 a 1000 mg, de 0,01 a 500 mg y de 1 a 1000 mg, respectivamente, por forma de dosificación unitaria.

La dosis diaria del medicamento en tal forma de farmacéutica depende del estado, peso corporal, edad, género, etc., del paciente, y no puede generalizarse. Por ejemplo, la dosis diaria del compuesto de la presente invención para un adulto (peso corporal: 50 kg) pueden ser, en general, de 0,05 a 5000 mg, y preferentemente de 0,1 a 1000 mg; y se

administra preferentemente en una dosis, o en dos o tres dosis divididas, por día.

Los compuestos o sales de los mismos de la presente invención tienen una excelente actividad inhibidora de RET, y son útiles como agentes antitumorales. El RET mencionado en el presente documento es preferentemente RET en "activación potenciada" como se describe anteriormente. Además, en una realización preferente, los compuestos o sales de los mismos de la presente invención tienen una alta selectividad para RET y tienen, ventajosamente, pocos efectos secundarios provocados por la inhibición de dianas no específicas, tales como Src, Lck, EGFR y Aurora B. Aurora B es una quinasa implicada en la división celular. Una prueba clínica de un agente que tiene actividad inhibidora de Aurora B ha notificado que se producen con frecuencia efectos secundarios en el sistema sanguíneo, tales como la neutropenia (bibliografía no de patente 20). Adicionalmente, se sabe que los inhibidores dirigidos hacia EGFR provocan mutuamente efectos secundarios, tales como trastornos de la piel o trastornos gastrointestinales (bibliografía no de patente 21).

En una realización preferente, los compuestos o sales de los mismos de la presente invención también tienen excelentes efectos inhibidores del crecimiento celular sobre células que originalmente tienen mutaciones resistentes a RET, sobre las que los inhibidores de RET existentes tienen menos probabilidades de funcionar. Adicionalmente, los compuestos o sales de los mismos de la presente invención tienen excelentes efectos inhibidores del crecimiento celular sobre células con mutaciones resistentes a RET adquiridas, debido a la administración continua de inhibidores de RET, y permiten una administración prolongada.

Además, en una realización preferente, los compuestos o sales de los mismos de la presente invención tienen una excelente estabilidad en microsomas hepáticos. Por lo tanto, se puede esperar una excelente exposición en la sangre, y no hay inquietud por la inhibición de Cyp.

Adicionalmente, en una realización preferente, los compuestos o sales de los mismos de la presente invención tienen una excelente absorción oral. Por lo tanto, se observa una concentración plasmática suficiente, y los compuestos o sales de los mismos de la presente invención son útiles como productos farmacéuticos orales.

Ejemplos

A continuación, se describe la presente invención con más detalle con referencia a los Ejemplos. Sin embargo, la presente invención no se limita a los Ejemplos.

Los reactivos disponibles comercialmente se usaron en los Ejemplos, a menos que se especifique lo contrario. Para la cromatografía en columna de gel de sílice, se usaron las siguientes columnas: Purif-Pack (marca registrada) SI producida por Moritex Corp., Columna preempaquetada de sílice KP-Sil (marca registrada) producida por Biotage, Columna preempaquetada de sílice HP-Sil (marca registrada) producida por Biotage, o columna preempaquetada de sílice HP-Esfera (marca registrada) producida por Biotage. Para la cromatografía básica en columna sobre gel de sílice, se usó un paquete Purif-Pack (marca registrada) NH producido por Moritex Corp. o KP-NH (marca registrada) columna preempaquetada producida por Biotage. Para la cromatografía preparativa de capa fina, se usó Kieselgel TM 60F 254, Art. 5744 producido por Merck o una placa de gel de sílice NH₂ 60F254 producida por Wako. Los espectros de RMN se midieron usando un espectrómetro modelo AL400 (400 MHz; producido por JEOL), Mercury 400 (400 MHz; producido por Agilent Technologies, Inc.) o Inova 400 (400 MHz; producido por Agilent Technologies, Inc.) espectrómetro equipado con una sonda OMNMR (Protasis). La medición se llevó a cabo utilizando tetrametilsilano como patrón interno cuando el tetrametilsilano estaba contenido en un disolvente deuterado; de lo contrario, se usó un disolvente de RMN como patrón interno. Todos los valores de δ se muestran en ppm. La reacción en microondas se realizó usando un iniciador producido por Biotage.

Los espectros de CLEM se midieron usando un Acquity SQD (cuadrupolo) producido por Waters Corporation en las siguientes condiciones.

Columna: Acquity UPLC (marca registrada) BEH C18, 2,1 x 50 mm, 1,7 μ m (producido por Waters Corporation)
 Detección de EM: IEN positiva
 Detección UV: 254 y 210 nm
 Velocidad de flujo de columna: 0,5 ml/min
 Fase móvil: Agua/acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1 %)

Volumen de inyección: gradiente de 1 μ l (Tabla 1)

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

La purificación preparativa por HPLC de fase inversa se realizó usando un sistema de separación preparativa

disponible de Gilson, Inc.

Columna: CombiPrep Pro C18, 50 X 30 m ml.D., S-5 µm (producido por YMC)

Detección UV: 254 nm

Velocidad de flujo de columna: 40 ml/min

5 Fase móvil: Agua/acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1 %)

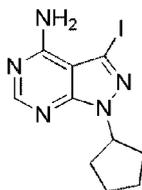
Volumen de inyección: 0,1 a 1 ml

Las siguientes son las abreviaturas utilizadas y el significado de cada una.

- 10 s: singlete
d: doblete
t: triplete
c: cuádruplete
dd: doblete doble
- 15 dt: triplete doble
td: doblete triple
tt: triplete triple
ddd: doblete doble doble
ddt: triplete doble doble
- 20 dtd: doblete doble triple
tdd: doblete triple doble
m: múltiplete
a: ancho
sa: singlete ancho
- 25 d a, doblete amplio
CDI: carbonildiimidazol
DMSO-d₆: dimetilsulfóxido deuterado
CDCl₃: cloroformo deuterado
CD₃OD: metanol deuterado
- 30 THF: tetrahidrofurano
DMF: N,N-dimetilformamida
DMA: N,N-dimetilacetamida
NMP: 1-metil-2-pirrolidinona
DMSO: dimetilsulfóxido
- 35 HATU: hexafluorofosfato de (dimetilamino)-N,N-dimetil(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metanoiminio
DIAD: azodicarboxilato de diisopropilo
DIPEA: diisopropiletilamina
DME: 1,2-dimetoxietano

40 Ejemplo de referencia 1: Síntesis de ácido 4-amino-1-ciclopentil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico

Etapa 1: Síntesis de 1-ciclopentil-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina



45

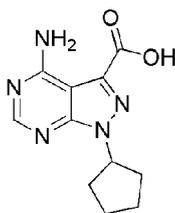
1-ciclopentil-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina

Una suspensión de 3,0 g de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina sintetizada de acuerdo con el procedimiento descrito en la Publicación Internacional n.º WO2007/126841, 3,4 g de yodociclopentano y 4,8 g de carbonato potásico en 30 ml de DMF se calentó a 80 °C y se agitó durante 18 horas. Después de la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron a la misma 200 ml de agua, seguido de la filtración del precipitado. El precipitado se lavó con agua y se secó, obteniendo de este modo 3,7 g del compuesto del título.

50

Propiedades físicas: m/z [M+H]⁺ 330,1.

55 Etapa 2: Síntesis de ácido 4-amino-1-ciclopentil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico



ácido 4-amino-1-ciclopentil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-carboxílico

5 Se disolvieron 21 g de 1-ciclopentil-3-yodo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina obtenida en la etapa 1, 42 ml de 2-dietilaminoetanol y 2,24 g de Pd(PPh₃)₂Cl₂ en 120 ml de NMP, y el interior del sistema fue reemplazado con monóxido de carbono, seguido de calentamiento a 120 °C. Después de agitar durante 2 horas, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron a la misma 50 ml de metanol. Se añadieron adicionalmente a la misma 19 ml de una solución acuosa 5 N de hidróxido sódico y se agitó durante 30 minutos. Después de la adición de agua, la capa acuosa se lavó con acetato de etilo y la capa acuosa lavada se ajustó con ácido clorhídrico a un pH de 3. El precipitado obtenido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó, obteniendo de este modo 9,8 g del compuesto del título.

10 Propiedades físicas: m/z [M+H]⁺ 248,3.

15 Ejemplo de referencia 2: Síntesis de ácido 1-(adamantan-2-il)-4-amino-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-carboxílico

Etapa 1: Síntesis de 1-(adamantan-2-il)-3-yodo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina

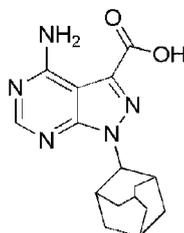


20

1-(adamantan-2-il)-3-yodo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina

25 Se añadieron 2,3 ml de azodicarboxilato de diisopropilo a una solución de 1,5 g de 3-yodo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina, 2,6 g de 2-adamantanol y 3,0 g de trifenilfosfina en 30 ml de THF a temperatura ambiente, seguido de agitando durante una noche. Después de la concentración, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano -> hexano/acetato de etilo = 1/1), obteniendo de este modo 1,87 g del compuesto del título. Propiedades físicas: m/z [M+H]⁺ 396,2.

30 Etapa 2: Síntesis de ácido 1-(adamantan-2-il)-4-amino-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-carboxílico



35

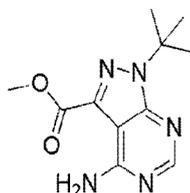
ácido 1-(adamantan-2-il)-4-amino-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-carboxílico

40 Se disolvieron 1,8 g de 1-(adamantan-2-il)-3-yodo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina obtenida en la etapa 1, 3,0 ml de 2-dietilaminoetanol y 160 mg de Pd(PPh₃)₂Cl₂ en 5 ml de NMP, y el interior del sistema fue reemplazado con monóxido de carbono, seguido de calentamiento a 120 °C. Después de agitar durante 2 horas, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron a la misma 5 ml de metanol. Se añadieron adicionalmente a la misma 2,3 ml de una solución acuosa 5 N de hidróxido sódico y se agitó durante 30 minutos. Después de la adición de agua, la capa acuosa se lavó con acetato de etilo y la capa acuosa lavada se ajustó con ácido clorhídrico a un pH de 3. El precipitado obtenido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó, obteniendo de este modo 0,3 g del compuesto del título.

Propiedades físicas: m/z $[M+H]^+$ 314,2.

Ejemplo de referencia 3: Síntesis de ácido 4-amino-1-(*terc*-butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico

5 Etapa 1: Síntesis de 4-amino-1-(*terc*-butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxilato de metilo



4-amino-(*terc*-butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxilato de metilo

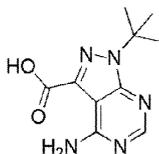
10

Se añadieron 3,33 g de trietilamina y 1,35 g de complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)-diclorometano a una suspensión de 4,45 g de 3-bromo-(1-*terc*-butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina en 45 ml de metanol. La mezcla se agitó en una atmósfera de monóxido de carbono en un autoclave a 0,5 MPa y a 100 °C durante 3 horas. Después del enfriamiento, la solución de reacción se concentró, se disolvió en cloroformo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después, la mezcla seca se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo) y se concentró. El precipitado obtenido se suspendió y se lavó con hexano-acetato de etilo. Después de la filtración, el precipitado se secó a 70 °C a presión reducida, obteniendo de este modo 2,37 g del compuesto del título. Propiedades físicas: m/z $[M+H]^+$ 250,1.

15

20

Etapa 2: Síntesis de ácido 4-amino-1-(*terc*-butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico



25

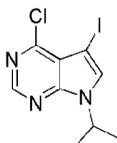
ácido 4-amino-1-(*terc*-butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico

Se suspendieron 2,23 g de metil-4-amino-1-(*terc*-butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxilato obtenido en la etapa 1 en 33 ml de metanol y se añadieron a la misma 3,58 ml de una solución acuosa 5 M de hidróxido sódico. La mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 30 minutos. Después del enfriamiento, la solución de reacción se neutralizó con una solución acuosa 5 M de ácido clorhídrico y se diluyó con agua para recoger el precipitado obtenido por filtración. El precipitado obtenido se secó a 60 °C a presión reducida, obteniendo de este modo 2,05 g del compuesto del título.

30

Propiedades físicas: m/z $[M+H]^+$ 236,3.

35 Ejemplo de referencia 4: Síntesis de ácido 4-amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico Etapa 1: Síntesis de 4-cloro-5-yodo-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



40

4-cloro-5-yodo-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

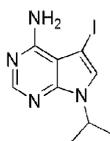
Se añadieron 5,79 ml de azodicarboxilato de diisopropilo a una solución de 4,0 g de 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, 2,58 g de propan-2-ol y 7,51 g de trifenilfosfina en 30 ml de tetrahidrofurano. La solución de reacción se agitó durante 18 horas. La solución de reacción se concentró y el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano -> hexano/acetato de etilo = 1/1), obteniendo de este modo 4,0 g del compuesto del título.

45

Propiedades físicas: m/z $[M+H]^+$ 322,0.

Etapa 2: Síntesis de 5-yodo-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

50

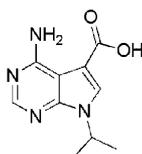


5-yodo-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

- 5 Se añadieron 30 ml de 1,2-dimetoxietano y 30 ml de amoniaco acuoso al 28 % a 3 g de 4-cloro-5-yodo-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina obtenida en la etapa 1 y la mezcla se agitó en un tubo de acero inoxidable resistente a la presión a 115 °C durante 18 horas. Se añadieron 300 ml de agua a la solución de reacción y el precipitado obtenido se lavó con agua, obteniendo de este modo 2,0 g del compuesto del título.
Propiedades físicas: m/z [M+H]⁺ 303,1.

10

Etapla 3: Síntesis de ácido 4-amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico



15

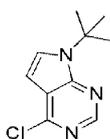
ácido 4-amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico

- 20 Se disolvieron 3,8 g de 5-yodo-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina obtenida en la etapa 2, 8,3 ml de 2-dietilamino etanol y 0,44 g de Pd(PPh₃)₂Cl₂ en 10 ml de NMP, y el interior del sistema fue reemplazado con monóxido de carbono, seguido de calentamiento a 120 °C. Después de agitar durante 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron a la misma 7 ml de metanol. Se añadieron además 3,5 ml de una solución acuosa 5 N de hidróxido sódico y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después de la adición de agua, la capa acuosa se lavó con acetato de etilo y se ajustó con ácido clorhídrico hasta un pH de 3, seguido de la filtración del precipitado obtenido. El precipitado obtenido se lavó con agua y se secó, obteniendo de este modo 0,670 g del compuesto del título.
Propiedades físicas: m/z [M+H]⁺ 221,2.

25

Ejemplo de referencia 5: Síntesis de ácido 4-amino-7-(*terc*-butil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico

- 30 Etapla 1: Síntesis de 7-(*terc*-butil)-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

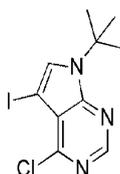
7-(*terc*-butil)-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

35

Una solución mezcla de 29,3 g de 2-(4,6-dicloropirimidin-5-il)acetaldehído, 13,4 g de *terc*-butilamina y 29,7 g de N,N-diisopropiletilamina en 200 ml de etanol se agitó con calentamiento a reflujo durante 2 horas. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y se lavó posteriormente con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, obteniendo de este modo 21,5 g del compuesto del título.
Propiedades físicas: m/z [M+H]⁺ 210,0.

40

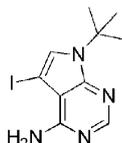
45 Etapla 2: Síntesis de 7-(*terc*-butil)-4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



7-(*tert*-butil)-4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina

Se añadieron 46,7 g de N-yodosuccinimida a una solución de 36 g de 7-(*tert*-butil)-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina obtenida en la etapa 1 en 360 ml de DMF, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua 3 veces, seguido de lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El precipitado obtenido se suspendió y se lavó con hexano-acetato de etilo y se filtró, seguido de secado a presión reducida, obteniendo de este modo 45,5 g del compuesto del título. Propiedades físicas: m/z $[M+H]^+$ 335,9.

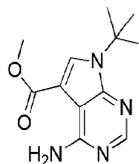
10 Etapa 3: Síntesis de 7-(*tert*-butil)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina

7-(*tert*-butil)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina

15 Una suspensión de 52 g de 7-(*tert*-butil)-4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina obtenida en la etapa 2 en 180 ml de THF y 180 ml de amoníaco acuoso al 28 % se agitó a 120 °C durante 14 horas en un autoclave. Después del enfriamiento, la mezcla se diluyó con agua para recoger el precipitado obtenido por filtración, seguido de secado a 60 °C a presión reducida, obteniendo de este modo 52 g del compuesto del título.

20 Propiedades físicas: m/z $[M+H]^+$ 317,3.

Etapa 4: Síntesis de 4-amino-7-(*tert*-butil)-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-carboxilato de metilo

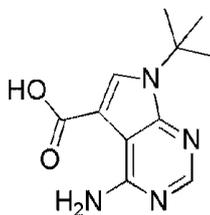


25 4-amino-7-(*tert*-butil)-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-carboxilato de metilo

Una suspensión de 15 g de 7-(*tert*-butil)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina obtenida en la etapa 3, 1,94 g de un complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)-diclorometano y 13,2 ml de trietilamina en 150 ml de metanol se agitó en una atmósfera de monóxido de carbono en un autoclave a 100 °C y 0,45 MPa durante 1,5 horas. Después del enfriamiento, la solución de reacción se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo). Después de la concentración, el precipitado obtenido se suspendió y se lavó con hexano-acetato de etilo, se filtró y se secó a presión reducida, obteniendo de este modo 9,70 g del compuesto del título.

30 Propiedades físicas: m/z $[M+H]^+$ 249,3.

Etapa 5: ácido 4-amino-7-(*tert*-butil)-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-carboxílico



40 ácido 4-amino-7-(*tert*-butil)-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-carboxílico

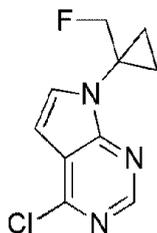
Se añadieron 23,4 ml de una solución acuosa 5 M de hidróxido sódico a una suspensión de 9,70 g de metil-4-amino-7-(*tert*-butil)-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-carboxilato obtenido en la etapa 4 en 97 ml de metanol. La mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 2 horas. Después del enfriamiento, la mezcla se neutralizó con una solución acuosa 5 M de ácido clorhídrico. El precipitado obtenido de esta manera se diluyó con agua, se filtró y se secó a 60 °C a presión reducida, obteniendo de este modo 8,0 g del compuesto del título.

45 Propiedades físicas: m/z $[M+H]^+$ 235,2.

50

Ejemplo de referencia 6: Síntesis de 7-(1-(fluorometil)ciclopropil)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

Etapla 1: Síntesis de 4-cloro-7-(1-(fluorometil)ciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



5

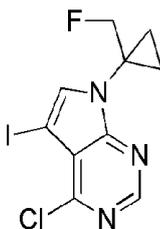
4-cloro-7-(1-(fluorometil)ciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

Una solución de una mezcla de 1,3 g de 2-(4,6-dicloropirimidin-5-il)acetaldehído, 1,0 g de clorhidrato de 1-(fluorometil)ciclopropanamina y 4,7 ml de N,N-diisopropiletilamina en 10 ml de etanol se agitó con calentamiento a reflujo durante 2 horas. Después del enfriamiento, la solución de reacción se concentró, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano → hexano/acetato de etilo = 1/1), obteniendo de ese modo 1,1 g del compuesto del título.

15

Propiedades físicas: m/z [M+H]⁺ 226,0.

Etapla 2: Síntesis de 4-cloro-7-(1-(fluorometil)ciclopropil)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



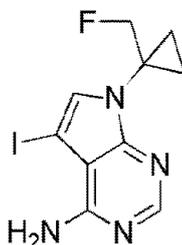
20

4-cloro-7-(1-(fluorometil)ciclopropil)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

Se añadieron 1,2 g de N-yodosuccinimida a una solución de 1,0 g de 4-cloro-7-(1-(fluorometil)ciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina obtenida en la etapa 1 en 10 ml de DMF y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió una solución acuosa al 10 % de tiosulfato sódico a la solución de reacción para finalizar la reacción y la solución de reacción se diluyó con agua. El precipitado obtenido se lavó con agua, se filtró y se secó a presión reducida, obteniendo de este modo 2,5 g del compuesto del título. Propiedades físicas: m/z [M+H]⁺ 351,9.

25

Etapla 3: Síntesis de 7-(1-(fluorometil)ciclopropil)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



30

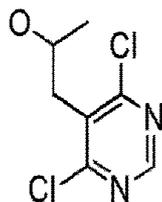
7-(1-(fluorometil)ciclopropil)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

Se añadieron 10 ml de 1,2-dimetoxietano y 10 ml de amoníaco acuoso al 28 % a 2,5 g de 4-cloro-7-(1-(fluorometil)ciclopropil)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina obtenida en la etapa 2 y la mezcla se agitó en un tubo de acero inoxidable resistente a la presión a 115 °C durante 18 horas. Se añadieron 200 ml de agua a la solución de reacción y el precipitado obtenido se lavó con agua, obteniendo de este modo 1,9 g del compuesto del título. Propiedades físicas: m/z [M+H]⁺ 333,0.

40

Ejemplo de referencia 7: Síntesis de 7-(*terc*-butil)-5-yodo-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

Etapla 1: Síntesis de 1-(4,6-dicloropirimidin-5-il)propan-2-ol



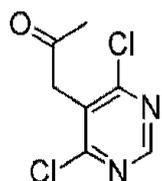
1-(4,6-dicloropirimidin-5-il)propan-2-ol

5

Se disolvieron 1 g de 2-(4,6-dicloropirimidin-5-il)acetaldehído en 20 ml de THF y el reactor se enfrió a -78 °C. Se añadieron lentamente gota a gota 4,36 ml de una solución de éter dietílico bromuro de metilmagnesio (3 mol/l) al mismo. A la misma temperatura, la mezcla se agitó durante 1 hora y se añadió lentamente a la misma una solución acuosa saturada de cloruro de amonio para finalizar la reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y se colocó en un embudo de decantación, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato sódico para retirar el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía básica sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/0 -> 3/1), obteniendo de este modo 446 mg del compuesto del título. Propiedades físicas: m/z [M+H]⁺ 207,0.

15

Etapla 2: Síntesis de 1-(4,6-dicloropirimidin-5-il)propan-2-ona



20

1-(4,6-dicloropirimidin-5-il)propan-2-ona

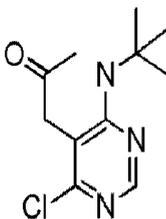
Se disolvieron 246 mg de 1-(4,6-dicloropirimidin-5-il)propan-2-ol obtenido en la etapa 1 en 2,5 ml de diclorometano y se añadió a la misma 1,0 g de un reactivo de Dess-Martin, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron una solución acuosa al 10 % de tiosulfato sódico y bicarbonato sódico acuoso saturado a la solución de reacción y la mezcla se agitó adicionalmente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con cloroformo, y la capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, seguido de la adición de sulfato sódico para el secado. Después de la retirada del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/0 -> 3/1), obteniendo de este modo 198 mg del compuesto del título.

25

Propiedades físicas: m/z [M+H]⁺ 205,0.

30

Etapla 3: Síntesis de 1-(4-(*terc*-butilamino)-6-cloropirimidin-5-il)propan-2-ona



35

1-(4-(*terc*-butilamino)-6-cloropirimidin-5-il)propan-2-ona

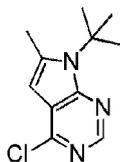
Se disolvieron 198 mg de 1-(4,6-dicloropirimidin-5-il)propan-2-ona obtenida en la etapa 2, 122 µl de *terc*-butilamina y 252 µl de diisopropiletilamina en 2 ml de etanol y la solución se agitó a 90 °C durante una noche.

40

Después la mezcla de reacción se concentró, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/0 -> 3/1), obteniendo de este modo 64 mg del compuesto del título. Propiedades físicas: m/z [M+H]⁺ 242,1.

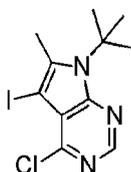
45

Etapla 4: Síntesis de 7-(*terc*-butil)-4-cloro-6-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina

7-(*tert*-butil)-4-cloro-6-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina

5

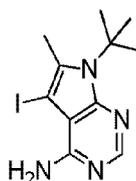
Se disolvieron 64 mg de 1-(4-(*tert*-butilamino)-6-cloropirimidin-5-il)propan-2-ona obtenida en la etapa 3 y 42 μ l de ácido acético en 5,5 ml de etanol y la solución se hizo reaccionar en un reactor de microondas a 120 °C durante 1 hora. Después de la retirada del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/0 \rightarrow 4/1), obteniendo de este modo 54 mg del compuesto del título.

10 Propiedades físicas: m/z $[M+H]^+$ 224,1.Etapa 5: Síntesis de 7-(*tert*-butil)-4-cloro-5-yodo-6-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina

15

7-(*tert*-butil)-4-cloro-5-yodo-6-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina

Se disolvió 7-(*tert*-butil)-4-cloro-6-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina obtenida en la etapa 4 en 1,5 ml de DMF. Se añadieron a la misma 64 mg de *N*-yodosuccinimida y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió una solución acuosa al 10 % de tiosulfato sódico a la solución de reacción para finalizar la reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico, seguido de la retirada del disolvente. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/0 \rightarrow 4/1), obteniendo de este modo 69 mg del compuesto del título.

20 Propiedades físicas: m/z $[M+H]^+$ 349,9.Etapa 6: 7-(*tert*-butil)-5-yodo-6-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina

30

7-(*tert*-butil)-5-yodo-6-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina

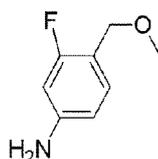
Se hicieron reaccionar 60 mg de 7-(*tert*-butil)-4-cloro-5-yodo-6-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina obtenida en la etapa 5 con 600 μ l de DME y 600 μ l de amoníaco acuoso en un tubo resistente a la presión a 115 °C durante 12 horas. Después de enfriarse al aire, se añadió agua a la mezcla de reacción. El precipitado obtenido se filtró y se secó, obteniendo de este modo 45 mg del compuesto del título.

35 Propiedades físicas: m/z $[M+H]^+$ 331,0.

Ejemplo de referencia 8: Síntesis de 3-fluoro-4-(metoximetil)anilina

40

3-fluoro-4-(metoximetil)anilina

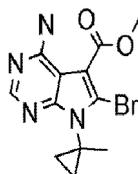


Se añadieron 5,71 g de carbonato de cesio y 3,64 ml yodometano a una solución mezcla de 1,0 g de (2-fluoro-4-

nitrofenil)metanol en 20 ml de THF y DMF (1:1) y la mezcla se agitó durante 18 horas. La mezcla resultante se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido de filtración y concentración. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo) y la mezcla de reacción se concentró, obteniendo de este modo 0,76 g de 2-fluoro-1-(metoximetil)-4-nitrobenceno. Posteriormente, se disolvieron 0,76 g de 2-fluoro-1-(metoximetil)-4-nitrobenceno en 20 ml de etanol y se añadieron a la misma 400 mg de paladio/carbono (paladio al 10 %), seguido de agitación en una atmósfera de hidrógeno durante 18 horas. La materia insoluble se filtró y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se concentró, obteniendo de este modo 567 mg del compuesto del título.

Propiedades físicas: m/z $[M+H]^+$ 156,0.

Ejemplo de referencia 9: Síntesis de 4-amino-6-bromo-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de metilo



4-amino-6-bromo-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de metilo

Etapas 1: Síntesis de 4-amino-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo

Se añadieron 2,5 ml de DMF a 234 mg de 5-yodo-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina sintetizada de acuerdo con el procedimiento de las etapas 1 a 3 en el Ejemplo de referencia 5, usando clorhidrato de amina 1-metilciclopropano en lugar de *tert*-butilamina, 131 mg de cianuro de zinc y 86 mg de tetraquitrifenilfosfinapaladio. La mezcla se hizo reaccionar en un reactor de microondas a 150 °C durante 20 minutos. La materia insoluble se retiró usando Celite y el filtrado se repartió entre tolueno/acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro, seguido de filtración y concentración. Se añadieron hexano y acetato de etilo al precipitado del residuo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. El precipitado generado se filtró, obteniendo de este modo 100 mg del compuesto del título. Propiedades físicas: m/z $[M+H]^+$ 214,2.

Etapas 2: Síntesis de 4-amino-6-bromo-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo

Se disolvieron 100 mg de 4-amino-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo obtenido en la etapa 1 en 5 ml de DMF y se añadieron a la misma 167 mg de N-bromosuccinimida con enfriamiento con hielo, seguido de agitación durante 3,5 horas. La solución de reacción se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa al 10 % de tiosulfato sódico. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro, seguido de filtración y concentración. Se añadieron hexano y acetato de etilo al precipitado del residuo y la mezcla se agitó con enfriamiento con hielo. El precipitado generado se filtró, obteniendo de este modo 96 mg del compuesto del título. Propiedades físicas: m/z $[M+H]^+$ 294,0.

Etapas 3: 4-amino-6-bromo-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

Se disolvieron 96 mg de 4-amino-6-bromo-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo obtenido en la etapa 2 en 3 ml de DMSO, y se añadieron a la misma 90 μ l de una solución acuosa 4 N de NaOH y 41 μ l de peróxido de hidrógeno al 30 %, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa al 10 % de tiosulfato sódico. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro, seguido de filtración y concentración, obteniendo de este modo 76 mg del compuesto del título. Propiedades físicas: m/z $[M+H]^+$ 312,0.

Etapas 4: Síntesis de 4-amino-6-bromo-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de metilo

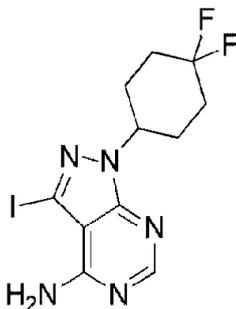
Se disolvieron 118 mg de 4-amino-6-bromo-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida obtenida en la etapa 3 en 2 ml de THF y se añadieron a la misma 23 mg de dimetilaminopiridina y 415 mg de dicarbonato de di-*t*-butilo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. Después de la retirada del THF, se añadieron a la misma 2 ml de metanol, y además, se añadieron 53 mg de carbonato potásico, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 7 horas. La solución de reacción se neutralizó con HCl 2 N y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro, seguido de filtración y concentración. Se añadieron 2 ml de diclorometano y 2 ml de ácido trifluoroacético al residuo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la retirada

de ácido trifluoroacético, el residuo se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro, seguido de filtración y concentración. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol = 1/0 -> 8/1), obteniendo de este modo 50 mg del compuesto del título.

5 Propiedades físicas: m/z $[M+H]^+$ 327,0.

Ejemplo de referencia 10: Síntesis de 4-amino-1-(4,4-difluorociclohexil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxilato de metilo

10 Etapa 1: Síntesis de 1-(4,4-difluorociclohexil)-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina

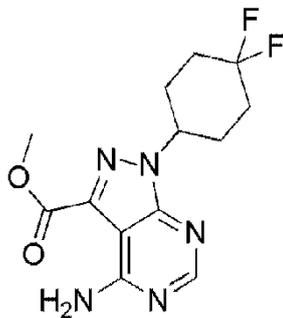


1-(4,4-difluorociclohexil)-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina

15 Se añadieron 1,6 ml de azodicarboxilato de diisopropilo a una solución de 1,6 g de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina, 1,0 g de 4,4-difluorociclohexanol y 2,1 g de trifenilfosfina en 50 ml de THF a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche. Después de la concentración, la mezcla se suspendió y se lavó con metanol, seguido de filtración. El precipitado obtenido se secó a 60 °C a presión reducida, obteniendo de este modo 1,5 g del compuesto del título.

20 Propiedades físicas: m/z $[M+H]^+$ 380,2.

Etapa 2: Síntesis de 4-amino-1-(4,4-difluorociclohexil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxilato de metilo

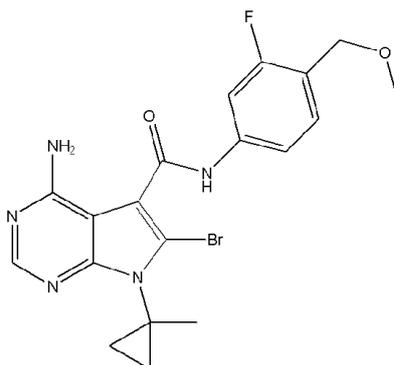


25 4-amino-1-(4,4-difluorociclohexil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxilato de metilo

30 Una solución mezcla de 1,5 g de 1-(4,4-difluorociclohexil)-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina obtenida en la etapa 1, 330 mg de un complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) diclorometano y 3 ml de N,N-diisopropilamina en 30 ml de metanol se agitó en una atmósfera de monóxido de carbono en un autoclave a 0,45 MPa a 100 °C durante 2 horas. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano-acetato de etilo). El producto en bruto obtenido se purificó de nuevo mediante gel de sílice básico (disolvente de desarrollo: hexano-acetato de etilo) y se concentró. El precipitado obtenido se suspendió y se lavó con hexano-acetato de etilo, se filtró y se secó a presión reducida, obteniendo de este modo 650 mg del compuesto del título.

35 Propiedades físicas: m/z $[M+H]^+$ 312,1.

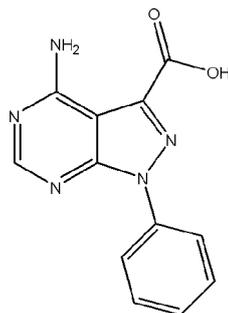
40 Ejemplo de referencia 11: Síntesis de 4-amino-6-bromo-N-(3-fluoro-4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida



4-amino-6-bromo-N-(3-fluoro-4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

- 5 Se disolvieron 270 mg de 4-amino-N-(3-fluoro-4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida mostrada en el Ejemplo 48 en 4 ml de DMF. Se añadieron a la misma 195 mg de N-bromosuccinimida con enfriamiento con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió una solución acuosa al 10 % de tiosulfato sódico a la solución de reacción y el precipitado generado se filtró, seguido de lavado adicional con agua, obteniendo de este modo 245 mg del compuesto del título.
- 10 Propiedades físicas: m/z $[M+H]^+$ 450,1.

Ejemplo de referencia 12: Síntesis de ácido 4-amino-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico



ácido 4-amino-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico

- 15 Se disolvieron 300 mg de 1-fenil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina y 453 mg de bromo en 2 ml de agua y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, seguido de agitación a 100 °C durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa de bicarbonato sódico a la solución de reacción y el precipitado generado se recogió por filtración. Además, el precipitado se lavó con agua, obteniendo de este modo 370 mg de 3-bromo-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina. Una solución de 370 mg de la 3-bromo-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina obtenida, 104 mg de complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)-diclorometano y 500 μ l de trietilamina en 5 ml de metanol se agitó en una atmósfera de monóxido de carbono en un autoclave a 120 °C durante 4 horas. Después del enfriamiento, el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en 5 ml de metanol y se añadieron a la misma 0,4 ml de una solución acuosa 5 M de hidróxido sódico, seguido de agitación a 50 °C durante 2 horas. Después del enfriamiento, el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se neutralizó con una solución acuosa 5 M de ácido clorhídrico y el residuo obtenido de esta manera se diluyó con agua, se filtró y se secó a presión reducida, obteniendo de este modo el compuesto del título.
- 30 Propiedades físicas: m/z $[M+H]^+$ 256,1.

Ejemplo 1: Síntesis de 4-amino-1-ciclopentil-N-(4-(metoximetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

- 35 Se disolvieron 30 mg de ácido 4-amino-1-ciclopentil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico obtenido en la etapa 2 del Ejemplo de referencia 1, 20 mg de 4-(metoximetil)anilina y 55 mg de HATU en 1 ml de DMF y se añadieron a la misma 62 μ l de diisopropiletilamina. Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, se añadió agua a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido de la concentración de la solución orgánica a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo \rightarrow cloroformo/metanol = 10/1), obteniendo de este modo 36 mg del compuesto del título.
- 40

Ejemplo 2: 4-amino-7-(*terc*-butil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

Se añadieron 2,43 g de HATU a una solución de 1,00 g de ácido 4-amino-7-(*terc*-butil)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico obtenido en la etapa 5 del Ejemplo de referencia 5, 878 mg de 4-(metoximetil)anilina y 2,23 ml de N,N-diisopropiletilamina en 20 ml de DMF a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se añadió a la misma una solución acuosa de hidróxido sódico, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Después de la concentración, el precipitado obtenido se suspendió y se lavó con metanol, seguido de filtración y secado a presión reducida, obteniendo de este modo 1,12 g del compuesto del título.

Ejemplo 3: Síntesis de 4-amino-1-ciclopentil-N-(4-((metiltio)metil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

De acuerdo con el procedimiento de síntesis del Ejemplo 1, usando 4-((metiltio)metil)anilina en lugar de 4-(metoximetil)anilina, se obtuvo el compuesto del título (65 %).

Ejemplo 4: Síntesis de 4-amino-1-ciclopentil-N-(4-(furan-2-il)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

De acuerdo con el procedimiento de síntesis del Ejemplo 1, usando 4-(furan-2-il)anilina en lugar de 4-(metoximetil)anilina, se obtuvo el compuesto del título (60 %).

Ejemplo 5: Síntesis de 4-amino-1-ciclopentil-N-(4-(fenilamino)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

De acuerdo con el procedimiento de síntesis del Ejemplo 1, usando N-fenilbenceno-1,4-diamina en lugar de 4-(metoximetil)anilina, se obtuvo el compuesto del título (78 %).

Ejemplo 6: Síntesis de 4-amino-1-ciclopentil-N-(2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

De acuerdo con el procedimiento de síntesis del Ejemplo 1, usando 2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-amina en lugar de 4-(metoximetil)anilina, se obtuvo el compuesto del título (88 %).

Ejemplo 7: Síntesis de 4-amino-1-ciclopentil-N-(4-vinilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

De acuerdo con el procedimiento de síntesis del Ejemplo 1, usando 4-vinilanilina en lugar de 4-(metoximetil)anilina, se obtuvo el compuesto del título (69 %).

Ejemplo 8: Síntesis de 4-amino-N-(3-clorofenil)-1-ciclopentil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

De acuerdo con el procedimiento de síntesis del Ejemplo 1, usando 3-cloroanilina en lugar de 4-(metoximetil)anilina, se obtuvo el compuesto del título (61 %).

Ejemplo 9: Síntesis de (E)-4-amino-1-ciclopentil-N-(4-(prop-1-en-1-il)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

De acuerdo con el procedimiento de síntesis del Ejemplo 1, usando (E)-4-(prop-1-en-1-il)anilina en lugar de 4-(metoximetil)anilina, se obtuvo el compuesto del título (82 %).

Ejemplo 10: Síntesis de 4-amino-1-(ciclopent-3-en-1-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

De acuerdo con los procedimientos de síntesis de las etapas 1 y 2 en el Ejemplo de referencia 1, usando ciclopent-3-en-1-il metanosulfonato en lugar de yodociclopentano, se obtuvo ácido 4-amino-1-(ciclopent-3-en-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico.

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, usando ácido 4-amino-1-(ciclopent-3-en-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico en lugar de ácido 4-amino-1-ciclopentil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título (70 %).

Ejemplo 11: Síntesis de 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-1-(3-metilciclopentil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

De acuerdo con los procedimientos de síntesis de las etapas 1 y 2 en el Ejemplo de referencia 1, usando metanosulfonato de 3-metilciclopentilo en lugar de yodociclopentano, se obtuvo ácido 4-amino-1-(3-metilciclopentil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico.

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, usando ácido 4-amino-1-(3-metilciclopentil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico en lugar de ácido 4-amino-1-ciclopentil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico, se realizó

la reacción. La solución de reacción se purificó por HPLC preparativa de fase inversa y se concentró. El precipitado obtenido se suspendió y se lavó con hexano-acetato de etilo, se filtró y se secó a presión reducida, obteniendo de este modo el compuesto del título (55 %).

5 Ejemplo 12: Síntesis de 4-amino-1-ciclobutil-N-(4-(metoximetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

De acuerdo con los procedimientos de síntesis de las etapas 1 y 2 en el Ejemplo de referencia 1, usando bromociclobutano en lugar de yodociclopentano, se obtuvo ácido 4-amino-1-ciclobutil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico.

10 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, usando ácido 4-amino-1-ciclobutil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico en lugar de ácido 4-amino-1-ciclopentil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título (82 %).

15 Ejemplo 13: Síntesis de 4-amino-1-ciclobutil-N-(4-((metiltio)metil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

De acuerdo con el procedimiento de síntesis del Ejemplo 12, usando 4-((metiltio)metil)anilina en lugar de 4-(metoximetil)anilina, se obtuvo el compuesto del título (65 %).

20 Ejemplo 14: Síntesis de 4-amino-1-(3,3-dimetilciclobutil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

De acuerdo con los procedimientos de síntesis de las etapas 1 y 2 en el Ejemplo de referencia 1, usando 3-bromo-1,1-dimetilciclobutano en lugar de yodociclopentano, se obtuvo ácido 4-amino-1-(3,3-dimetilciclobutil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico.

25 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, usando ácido 4-amino-1-(3,3-dimetilciclobutil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico en lugar de ácido 4-amino-1-ciclopentil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título (73 %).

30 Ejemplo 15: Síntesis de 4-amino-1-isopropil-N-(4-((metiltio)metil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

De acuerdo con los procedimientos de síntesis de las etapas 1 y 2 en el Ejemplo de referencia 1, usando 2-bromopropano en lugar de yodociclopentano, se obtuvo ácido 4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico.

35 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, usando ácido 4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico en lugar de ácido 4-amino-1-ciclopentil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico y usando 4-((metiltio)metil)anilina en lugar de 4-(metoximetil)anilina, se obtuvo el compuesto del título (63 %).

40 Ejemplo 16: Síntesis de 4-amino-N-(4-((metiltio)metil)fenil)-1-(pentan-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

De acuerdo con los procedimientos de síntesis de las etapas 1 y 2 en el Ejemplo de referencia 1, usando 3-bromopentano en lugar de yodociclopentano, se obtuvo ácido 4-amino-1-(pentan-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico.

45 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, usando ácido 4-amino-1-(pentan-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico en lugar de ácido 4-amino-1-ciclopentil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico y usando 4-((metiltio)metil)anilina en lugar de 4-(metoximetil)anilina, se obtuvo el compuesto del título (65 %).

50 Ejemplo 17: 4-amino-1-ciclohexil-N-(4-(metoximetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

De acuerdo con los procedimientos de síntesis de las etapas 1 y 2 en el Ejemplo de referencia 1, usando bromociclohexano en lugar de yodociclopentano, se obtuvo ácido 4-amino-1-ciclohexil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico.

55 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, usando ácido 4-amino-1-ciclohexil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico en lugar de ácido 4-amino-1-ciclopentil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título (16 %).

60 Ejemplo 18: Síntesis de 4-amino-1-ciclohexil-N-(4-((metiltio)metil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 17, usando 4-((metiltio)metil)anilina en lugar de 4-(metoximetil)anilina, se obtuvo el compuesto del título (85 %).

65 Ejemplo 19: Síntesis de 1-(adamantan-2-il)-4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-

carboxamida

5 Se disolvieron 38 mg de ácido 1-(adamantan-2-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico obtenido en la etapa 2 del Ejemplo de referencia 2, 20 mg de 4-(metoximetil)anilina y 55 mg de HATU en 1 ml de DMF y se añadió agua a la misma 62 µl de diisopropiletilamina. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y se añadió agua a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido de la concentración de la solución orgánica a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo -> cloroformo/metanol = 10/1), obteniendo de este modo 26 mg del compuesto del título.

10 Ejemplo 20: Síntesis de 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

15 De acuerdo con los procedimientos de síntesis de las etapas 1 y 2 en el Ejemplo de referencia 2, usando cis-4-metilciclohexanol en lugar de 2-adamantanol, se obtuvo ácido 4-amino-1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico.

20 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 19, usando ácido 4-amino-1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico en lugar de ácido 1-(adamantan-2-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título (82 %).

Ejemplo 21: Síntesis de 4-amino-1-(1-fluoropropan-2-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

25 De acuerdo con los procedimientos de síntesis de las etapas 1 y 2 en el Ejemplo de referencia 2, usando 1-fluoropropan-2-ol en lugar de 2-adamantanol, se obtuvo ácido 4-amino-1-(1-fluoropropan-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico.

30 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 19, usando ácido 4-amino-1-(1-fluoropropan-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico en lugar de ácido 1-(adamantan-2-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título (58 %).

Ejemplo 22: Síntesis de 4-amino-1-(*terc*-butil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

35 Se añadieron 121 mg de HATU a una solución de 50 mg de ácido 4-amino-1-(*terc*-butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico obtenido en la etapa 2 del Ejemplo de referencia 3, 34 mg de 4-(metoximetil)anilina y 0,11 ml de N,N-diisopropiletilamina en 1 ml de DMF a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, seguido del posterior lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, seguido de filtración y concentración. El precipitado obtenido se suspendió y se lavó con metanol, se filtró y se secó a presión reducida, obteniendo de este modo 65 mg del compuesto del título.

Ejemplo 23: 4-amino-1-(*terc*-butil)-N-(4-((metiltio)metil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

45 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 22, usando 4-((metiltio)metil)anilina en lugar de 4-(metoximetil)anilina, se obtuvo el compuesto del título (77 %).

Ejemplo 24: Síntesis de 4-amino-7-isopropil-N-(4-(metoximetil)fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

50 Se disolvieron 67 mg de ácido 4-amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico obtenido en la etapa 3 del Ejemplo de referencia 4, 50 mg de 4-(metoximetil)anilina y 138 mg de HATU en 1 ml de DMF y se añadieron a la misma 158 µl de diisopropiletilamina. Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 horas, se añadió agua a la solución de reacción, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La solución orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo -> cloroformo/metanol = 10/1), obteniendo de este modo 76 mg del compuesto del título.

Ejemplo 25: Síntesis de 4-amino-7-ciclopentil-N-(4-(metoximetil)fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

60 De acuerdo con los procedimientos de síntesis de las etapas 1 a 3 en el Ejemplo de referencia 4, usando ciclopentanol en lugar de propan-2-ol, se obtuvo ácido 4-amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico.

65 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 24, usando ácido 4-amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico en lugar de ácido 4-amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título (69 %).

Ejemplo 26: Síntesis de 4-amino-7-(1-fluoro-2-metilpropan-2-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

5 De acuerdo con los procedimientos de síntesis de las etapas 1 a 5 en el Ejemplo de referencia 5, usando clorhidrato de 1-fluoro-2-metilpropan-2-amina en lugar de *terc*-butilamina, se obtuvo ácido 4-amino-7-(1-fluoro-2-metilpropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico.

10 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2, usando ácido 4-amino-7-(1-fluoro-2-metilpropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico en lugar de ácido 4-amino-7-(*terc*-butil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título (67 %).

Ejemplo 27: Síntesis de 4-amino-7-(*terc*-butil)-N-(4-propilfenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

15 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2, usando 4-propilanilina en lugar de 4-(metoximetil)anilina, se obtuvo el compuesto del título (48 %).

Ejemplo 28: Síntesis de 4-amino-7-(*terc*-butil)-N-(4-(piridin-2-ilamino)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

20 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2, usando N-(2-piridil)benceno-1,4-diamina en lugar de 4-(metoximetil)anilina, se obtuvo el compuesto del título (100 %).

Ejemplo 29: Síntesis de 4-amino-7-(*terc*-butil)-N-(4-((metiltio)metil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

25 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2, usando 4-((metiltio)metil)anilina en lugar de 4-(metoximetil)anilina, se obtuvo el compuesto del título (29 %).

Ejemplo 30: Síntesis de 4-amino-7-(*terc*-butil)-N-(3-fluoro-4-(metoximetil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

30 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2, usando 3-fluoro-4-(metoximetil)anilina obtenida en el Ejemplo de referencia 8 en lugar de 4-(metoximetil)anilina, se obtuvo el compuesto del título (43 %).

Ejemplo 31: Síntesis de 4-amino-7-(*terc*-butil)-N-(3-cloro-4-(metoximetil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

35 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2, usando 3-cloro-4-(metoximetil)anilina en lugar de 4-(metoximetil)anilina, se obtuvo el compuesto del título (27 %).

Ejemplo 32: Síntesis de 4-amino-7-(*terc*-butil)-N-(4-(metoximetil)-3-metilfenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

40 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2, usando 4-(metoximetil)3-metil-anilina que se obtuvo usando (2-metil-4-nitrofenil)metanol en lugar de (2-fluoro-4-nitrofenil)metanol de acuerdo con el Ejemplo de referencia 8, en lugar de 4-(metoximetil)anilina, se obtuvo el compuesto del título (82 %).

Ejemplo 33: Síntesis de 4-amino-7-(*terc*-butil)-N-(2-metoxi-4-(metoximetil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

45 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2, usando 2-metoxi-4-(metoximetil)anilina que se obtuvo usando (3-metoxi-4-nitrofenil)metanol en lugar de (2-fluoro-4-nitrofenil)metanol de acuerdo con el Ejemplo de referencia 8, en lugar de 4-(metoximetil)anilina, se obtuvo el compuesto del título (60 %).

Ejemplo 34: Síntesis de 4-amino-7-(*terc*-butil)-N-(4-etinilfenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

50 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2, usando 4-(etinilfenil)anilina en lugar de 4-(metoximetil)anilina, se obtuvo el compuesto del título (52 %).

Ejemplo 35: 4-amino-7-(*terc*-butil)-N-(4-((metoxi-d3)-metil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

60 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2, usando 4-((metoxi-d3)metil)anilina que se sintetizó usando (4-nitrofenil)metanol y yoduro de metilo (d3) de acuerdo con el Ejemplo de referencia 8, en lugar de 4-(metoximetil)anilina, se obtuvo el compuesto del título (45 %).

Ejemplo 36: Síntesis de 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

65

De acuerdo con los procedimientos de síntesis de las etapas 1 a 5 en el Ejemplo de referencia 5, usando clorhidrato de 1-metilciclopropanamina en lugar de *terc*-butilamina, se obtuvo ácido 4-amino-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico.

- 5 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2, usando ácido 4-amino-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico en lugar de ácido 4-amino-7-(*terc*-butil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título (8 %).

10 Ejemplo 37: Síntesis de 4-amino-7-(1-metilciclopropil)-N-(4-((metiltio)metil)fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 36, usando 4-((metiltio)metil)anilina en lugar de 4-(metoximetil)anilina, se obtuvo el compuesto del título (78 %).

15 Ejemplo 38: Síntesis de 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(*terc*-pentil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

De acuerdo con los procedimientos de síntesis de las etapas 1 a 5 en el Ejemplo de referencia 5, usando 2-metilbutan-2-amina en lugar de *terc*-butilamina, se obtuvo ácido 4-amino-7-(*terc*-pentil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico.

- 20 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2, usando ácido 4-amino-7-(*terc*-pentil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico en lugar de ácido 4-amino-7-(*terc*-butil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título (82 %).

25 Ejemplo 39: Síntesis de 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclobutil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

De acuerdo con los procedimientos de síntesis de las etapas 1 a 5 en el Ejemplo de referencia 5, usando clorhidrato de 1-metilciclobutanamina en lugar de *terc*-butilamina, se obtuvo ácido 4-amino-7-(1-metilciclobutil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico.

- 30 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2, usando ácido 4-amino-7-(1-metilciclobutil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico en lugar de ácido 4-amino-7-(*terc*-butil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título (69 %).

35 Ejemplo 40: Síntesis de 4-amino-7-(1-fluoro-2-metilpropan-2-il)-N-(4-((metiltio)metil)fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 26, usando 4-((metiltio)metil)anilina en lugar de 4-(metoximetil)anilina, se obtuvo el compuesto del título (55 %).

40 Ejemplo 41: Síntesis de 4-amino-7-(1-fluoro-2-metilpropan-2-il)-N-(3-fluoro-4-(metoximetil)fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

- 45 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 26, usando 3-fluoro-4-(metoximetil)anilina que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 8, en lugar de 4-(metoximetil)anilina, se obtuvo el compuesto del título (50 %).

Ejemplo 42: Síntesis de 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(2-(tiofen-2-il)propan-2-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

- 50 De acuerdo con los procedimientos de síntesis de las etapas 1 a 5 en el Ejemplo de referencia 5, usando 2-(tiofen-2-il)propan-2-amina en lugar de *terc*-butilamina, se obtuvo ácido 4-amino-7-(2-(tiofen-2-il)propan-2-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico.

55 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2, usando ácido 4-amino-7-(2-(tiofen-2-il)propan-2-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico en lugar de ácido 4-amino-7-(*terc*-butil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título (86 %).

Ejemplo 43: Síntesis de 4-amino-7-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

- 60 De acuerdo con los procedimientos de síntesis de las etapas 1 a 5 en el Ejemplo de referencia 5, usando biciclo[2.2.1]heptan-2-amina en lugar de *terc*-butilamina, se obtuvo ácido 4-amino-7-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico.

65 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2, usando ácido 4-amino-7-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico en lugar de ácido 4-amino-7-(*terc*-butil)-7H-pirrol [2,3-d]pirimidin-5-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título (67 %).

Ejemplo 44: 4-amino-7-(biciclo[1.1.1.]pentan-1-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

5 De acuerdo con los procedimientos de síntesis de las etapas 1 a 5 en el Ejemplo de referencia 5, usando clorhidrato de biciclo[1.1.1.]pentan-1-amina en lugar de *terc*-butilamina, se obtuvo ácido 4-amino-7-(biciclo[1.1.1.]pentan-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico.

10 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2, usando ácido 4-amino-7-(biciclo[1.1.1.]pentan-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico en lugar de ácido 4-amino-7-(*terc*-butil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título (76 %).

Ejemplo 45: Síntesis de 4-amino-7-(1-(fluorometil)ciclopropil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

15 Una solución de 100 mg de 7-(1-(fluorometil)ciclopropil)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina obtenida en la etapa 3 del Ejemplo de referencia 6, 100 mg de 4-(metoximetil)anilina, 90 µl de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno y 20 mg de un complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)-diclorometano en 3 ml de NMP se agitó en una atmósfera de monóxido de carbono a 100 °C durante 4 horas. La solución de reacción se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo-metanol), obteniendo de este modo 86 mg
20 del compuesto del título.

Ejemplo 46: Síntesis de 4-amino-7-(1-(difluorometil)ciclopropil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

25 De acuerdo con los procedimientos de síntesis de las etapas 1 a 3 en el Ejemplo de referencia 6, usando clorhidrato de 1-(difluorometil)ciclopropanamina en lugar de clorhidrato de 1-(fluorometil)ciclopropanamina, se obtuvo 7-(1-(difluorometil)ciclopropil)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina.

30 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 45, usando 7-(1-(difluorometil)ciclopropil)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina en lugar de 7-(1-(fluorometil)ciclopropil)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina, se obtuvo el compuesto del título (80 %).

Ejemplo 47: Síntesis de 4-amino-7-(1-etilciclopropil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

35 De acuerdo con los procedimientos de síntesis de las etapas 1 a 3 en el Ejemplo de referencia 6, usando clorhidrato de 1-etilciclopropanamina en lugar de clorhidrato de 1-(fluorometil)ciclopropanamina, se obtuvo 7-(1-etilciclopropil)-5-yodo-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-amina.

40 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 45, usando 7-(1-etilciclopropil)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina en lugar de 7-(1-(fluorometil)ciclopropil)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina, se obtuvo el compuesto del título (60 %).

Ejemplo 48: Síntesis de 4-amino-N-(3-fluoro-4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

45 De acuerdo con los procedimientos de síntesis de las etapas 1 a 3 en el Ejemplo de referencia 6, usando clorhidrato de 1-metilciclopropano en lugar de clorhidrato de 1-(fluorometil)ciclopropanamina, se obtuvo 5-yodo-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina.

50 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 45, usando 5-yodo-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina en lugar de 7-(1-(fluorometil)ciclopropil)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina y usando 3-fluoro-4-(metoximetil)anilina que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 8 en lugar de 4-(metoximetil)anilina, se obtuvo el compuesto del título (80 %).

55 Ejemplo 49: Síntesis de 7-([1,1-bi(ciclopropano)]-1-il)-4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

60 De acuerdo con los procedimientos de síntesis de las etapas 1 a 3 en el Ejemplo de referencia 6, usando clorhidrato de 1-ciclopropilciclopropanamina en lugar de clorhidrato de 1-(fluorometil)ciclopropanamina, se obtuvo 7-([1,1-bi(ciclopropano)]-1-il)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina.

65 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 45, usando 7-([1,1-bi(ciclopropano)]-1-il)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina en lugar de 7-(1-(fluorometil)ciclopropil)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina, se obtuvo el compuesto del título (50 %).

Ejemplo 50: Síntesis de 4-amino-7-(1,1-difluoro-2-metilpropan-2-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-

5-carboxamida

De acuerdo con los procedimientos de síntesis de las etapas 1 a 3 en el Ejemplo de referencia 6, usando clorhidrato de 1,1-difluoro-2-metilpropan-2-amina en lugar de clorhidrato de 1-(fluorometil)ciclopropanamina, se obtuvo 7-(1,1-difluoro-2-metilpropan-2-il)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina.

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 45, usando 7-(1,1-difluoro-2-metilpropan-2-il)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina en lugar de 7-(1-(fluorometil)ciclopropil)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina, se obtuvo el compuesto del título (32 %).

Ejemplo 51: Síntesis de 4-amino-7-(2,3-dimetilbutan-2-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

De acuerdo con los procedimientos de síntesis de las etapas 1 a 3 en el Ejemplo de referencia 6, usando clorhidrato de 2,3-dimetilbutan-2-amina en lugar de clorhidrato de 1-(fluorometil)ciclopropanamina, se obtuvo 7-(2,3-dimetilbutan-2-il)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina.

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 45, usando 7-(2,3-dimetilbutan-2-il)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina en lugar de 7-(1-(fluorometil)ciclopropil)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina, se obtuvo el compuesto del título (74 %).

Ejemplo 52: Síntesis de 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(2,3,3-trimetilbutan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

De acuerdo con los procedimientos de síntesis de las etapas 1 a 3 en el Ejemplo de referencia 6, usando clorhidrato de 2,3,3-trimetilbutan-2-amina en lugar de 1-(fluorometil)ciclopropanamina, se obtuvo 5-yodo-7-(2,3,3-trimetilbutan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina.

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 45, usando 5-yodo-7-(2,3,3-trimetilbutan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina en lugar de 7-(1-(fluorometil)ciclopropil)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina, se obtuvo el compuesto del título (80 %).

Ejemplo 53: Síntesis de 4-amino-7-(2-ciclopropilpropan-2-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

De acuerdo con los procedimientos de síntesis de las etapas 1 a 3 en el Ejemplo de referencia 6, usando clorhidrato de 2-ciclopropilpropan-2-amina en lugar de clorhidrato de 1-(fluorometil)ciclopropanamina, se obtuvo 7-(2-ciclopropilpropan-2-il)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina.

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 45, usando 7-(2-ciclopropilpropan-2-il)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina en lugar de 7-(1-(fluorometil)ciclopropil)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina, se obtuvo el compuesto del título (30 %).

Ejemplo 54: Síntesis de 4-amino-7-(2-ciclopropilpropan-2-il)-N-(3-fluoro-4-(metoximetil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 53, usando 3-fluoro-4-(metoximetil)anilina en lugar de 4-(metoximetil)anilina, se obtuvo el compuesto del título (40 %).

Ejemplo 55: 4-amino-6-bromo-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

Etapas 1: Síntesis de ácido 4-amino-6-bromo-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico

Se añadieron 3 ml de THF, 3 ml de metanol y 0,62 ml de solución acuosa de hidróxido de litio (4 mol/l) a 80 mg de 4-amino-6-bromo-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo de referencia 9. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron a la misma 10 ml de agua y la mezcla se neutralizó con una solución acuosa 2 N de HCl, obteniendo de este modo el precipitado. Después de la retirada del disolvente, el residuo se agitó con enfriamiento con hielo durante 30 minutos, y el precipitado se filtró, obteniendo de este modo 73 mg del compuesto del título.

Propiedades físicas: m/z [M+H]⁺ 313,0

Etapas 2: Síntesis de 4-amino-6-bromo-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

Se disolvieron 10,1 mg de ácido 4-amino-6-bromo-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico obtenido en la etapa 1 en 1 ml de DMF y se añadieron a la misma 5,3 mg de 4-(metoximetil)anilina, 17 µl de DIPEA y

18,5 mg de HATU, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa 1 N de NaOH, agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, seguido de secado sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol = 1/0 -> 8/1), obteniendo de este modo 6,7 mg del compuesto del título.

Ejemplo 56: 4-amino-6-cloro-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

Etapa 1: Síntesis de 4-amino-6-cloro-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de metilo

Se disolvieron 111 mg de 4-amino-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de metilo sintetizado de acuerdo con los procedimientos de las etapas 1 a 4 en el Ejemplo de referencia 5 usando clorhidrato de 1-metilciclopropanoamina en lugar de *tert*-butilamina en 4,5 ml de DMF, y se añadieron a la misma 90 mg de N-clorosuccinimida a temperatura ambiente, seguido de agitando durante una noche. La solución de reacción se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa al 10 % de tiosulfato sódico, y la capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, seguido de secado sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol = 1/0 -> 8/1), obteniendo de este modo 45 mg del compuesto del título.

Propiedades físicas: m/z [M+H]⁺ 281,1

Etapa 2: Síntesis de ácido 4-amino-6-cloro-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico

De acuerdo con el procedimiento en la etapa 1 del Ejemplo 55, a partir de 36 mg de 4-amino-6-cloro-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de metilo obtenido en la etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (87 %).

Propiedades físicas: m/z [M+H]⁺ 267,0

Etapa 3: Síntesis de 4-amino-6-cloro-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

De acuerdo con el procedimiento de la etapa 2 en el Ejemplo 55, usando 17,6 mg de ácido 4-amino-6-cloro-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico obtenido en la etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (47 %).

Ejemplo 57: 4-amino-6-metoxi-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

Etapa 1: Síntesis de 4-amino-6-metoxi-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de metilo

Se disolvieron 1,66 g de 4-amino-6-bromo-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida obtenida en la etapa 3 del Ejemplo de referencia 9 en 27 ml de THF, y se añadieron a la misma 327 mg de dimetilaminopiridina y 5,84 g de dicarbonato de dit-butilo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. Después de la retirada del THF, se añadieron 25 ml de metanol, y además, se añadieron a la misma 5 ml de una solución 5 M de metóxido sódico en metanol, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se neutralizó con HCl 2 N y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, seguido de secado sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró. se añadieron 5 ml de diclorometano y 5 ml de ácido trifluoroacético al residuo y la mezcla se agitó con enfriamiento con hielo durante 1 hora. Después de retirarse el ácido trifluoroacético, el residuo se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa de bicarbonato sódico. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol = 1/0 -> 8/1), obteniendo de este modo 400 mg del compuesto del título.

Propiedades físicas: m/z [M+H]⁺ 277,1

Etapa 2: Síntesis de 4-amino-6-metoxi-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

De acuerdo con los procedimientos de las etapas 1 y 2 en el Ejemplo 55, a partir de 4-amino-6-metoxi-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de metilo obtenido en la etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (50 %).

Ejemplo 58: 4-amino-6-ciano-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

Etapa 1: Síntesis de 4-amino-6-ciano-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de metilo

Se disolvieron 77 mg de 4-amino-6-bromo-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo de referencia 9 en 2,5 ml de DMF, y se añadieron a la misma 53 mg de cianuro de cobre,

seguido de agitación a 120 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 9 horas. La solución de reacción se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol = 1/0 -> 8/1), obteniendo de este modo 40 mg del compuesto del título. Propiedades físicas: m/z [M+H]⁺ 272,1

5 Etapa 2: Síntesis de 4-amino-6-ciano-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

De acuerdo con los procedimientos de las etapas 1 y 2 en el Ejemplo 55, a partir de 4-amino-6-ciano-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de metilo obtenido en la etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (35 %).

Ejemplo 59: Síntesis de 4-amino-6-bromo-7-(1-metilciclopropil)-N-(4-((metiltio)metil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

15 De acuerdo con el procedimiento de la etapa 2 en el Ejemplo 55, usando ácido 4-amino-6-bromo-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico obtenido en la etapa 1 del Ejemplo 55 y 4-((metiltio)metil)anilina, se obtuvo el compuesto del título (44 %).

Ejemplo 60: 4-amino-7-(*terc*-butil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida Etapa 1: Síntesis de ácido 4-amino-7-(*terc*-butil)-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico

De acuerdo con los procedimientos de las etapas 4 y 5 en el Ejemplo de referencia 5, usando 135 mg de 7-(*terc*-butil)-5-yodo-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina obtenida en el Ejemplo de referencia 7, se obtuvo el compuesto del título (45 %). Propiedades físicas: m/z [M+H]⁺ 249,1

25 Etapa 2: Síntesis de 4-amino-7-(*terc*-butil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

De acuerdo con el procedimiento de la etapa 2 en el Ejemplo 55, usando ácido 4-amino-7-(*terc*-butil)-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico obtenido en la etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (30 %).

Ejemplo 61: 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-(piridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

35 Etapa 1: Síntesis de 4-amino-7-(1-metilciclopropil)-6-(piridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de metilo

Se hicieron reaccionar 50 mg de 4-amino-6-bromo-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo de referencia 9, 56 mg de ácido 3-piridinborónico, 14 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio, 14 mg de 2-(diciclohexilfosfina)-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo y 49 mg de carbonato sódico en una mezcla de 1,5 ml de 1,4-dioxano y 500 µl de agua a 120 °C durante 1 hora en un reactor de microondas. Se añadió cloroformo a la solución de reacción y la materia insoluble se filtró, seguido de concentración. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol = 1/0 -> 8/1), obteniendo de este modo 27 mg del compuesto del título. Propiedades físicas: m/z [M+H]⁺ 324,1

45 Etapa 2: Síntesis de ácido 4-amino-7-(1-metilciclopropil)-6-(piridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico

Se suspendieron 26 mg de 4-amino-7-(1-metilciclopropil)-6-(piridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de metilo obtenido en la etapa 1 en 2 ml de THF y 2 ml de metanol. Se añadieron a la misma 0,20 ml de una solución acuosa de hidróxido de litio (4 mol/l) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron a la misma 10 ml de agua y la mezcla se neutralizó con una solución acuosa 2 N de HCl, seguido de la extracción de la capa acuosa con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro, seguido de la retirada del disolvente, obteniendo de este modo 13 mg del compuesto del título.

Propiedades físicas: m/z [M+H]⁺ 310,1

55 Etapa 3: Síntesis de 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-(piridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

De acuerdo con el procedimiento de la etapa 2 en el Ejemplo 55, usando ácido 4-amino-7-(1-metilciclopropil)-6-(piridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico obtenido en la etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (9 %).

Ejemplo 62: 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-6-metil-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

Etapa 1: Síntesis de 4-amino-6-metil-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de metilo

65 Se hicieron reaccionar 30 mg de 4-amino-6-bromo-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo de referencia 9, 55 mg de ácido metilborónico, 8 mg de

tris(dibencilidenoacetona)dipaladio, 5 mg de triciclohexilfosfina y 58 mg de fosfato tripotásico en una mezcla de 1,5 ml de 1,4-dioxano y 150 µl de agua a 120 °C durante 1 hora en un reactor de microondas. Se añadió cloroformo a la solución de reacción y la materia insoluble se filtró, seguido de concentración. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol = 1/0 -> 8/1), obteniendo de este modo 20 mg del compuesto del título.

Propiedades físicas: m/z [M+H]⁺ 261,2

Etapas 1 y 2: Síntesis de 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-6-metil-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

De acuerdo con los procedimientos de las etapas 1 y 2 en el Ejemplo 55, usando 4-amino-6-metil-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de metilo obtenido en la etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (6 %).

Ejemplo 63: 4-amino-6-ciclopropil-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

De acuerdo con los procedimientos de las etapas 1 y 2 en el Ejemplo 62, usando 4-amino-6-bromo-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo de referencia 9 y ácido ciclopropilborónico en lugar de ácido etilborónico, se obtuvo el compuesto del título (38 %).

Ejemplo 64: 6-acetil-4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

Etapas 1 y 2: Síntesis de 6-acetil-4-amino-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de metilo

Se añadió 1 ml de tolueno a 60 mg de 4-amino-6-bromo-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo de referencia 9, 75 µl de tributil(1-etoxi)estaño y 21 mg de tetraquis trifenilfosfina paladio y la mezcla se hizo reaccionar a 130 °C durante 4 horas en un reactor de microondas. Después de concentrarse la solución de reacción, el residuo se purificó por cromatografía de gel amino (hexano/acetato de etilo = 10/4 -> 0/1). Después de que la fracción objetivo se concentrara, se añadieron a la misma 1 ml de THF y 300 µl de una solución de ácido clorhídrico (2 mol/l), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. Después de eso, se hizo reaccionar la mezcla adicionalmente a 50 °C durante 4 horas. La solución de reacción se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y la capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, seguido de secado sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró, obteniendo de este modo 45 mg del compuesto del título.

Propiedades físicas: m/z [M+H]⁺ 289,2

Etapas 1 y 2: Síntesis de 6-acetil-4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

De acuerdo con los procedimientos de las etapas 1 y 2 en el Ejemplo 55, usando 6-acetil-4-amino-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de metilo obtenido en la etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (48 %).

Ejemplo 65: 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-vinil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

Etapas 1 y 2: Síntesis de 4-amino-7-(1-metilciclopropil)-6-vinil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de metilo

Se añadieron 1,5 ml de tolueno a 90 mg de 4-amino-6-bromo-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo de referencia 9, 97 µl de tributilvinilestaño y 32 mg de tetraquis trifenilfosfina paladio y la mezcla se hizo reaccionar a 130 °C durante 3 horas en un reactor de microondas. Después de concentrarse la solución de reacción, el residuo se purificó por cromatografía de gel amino (hexano/acetato de etilo = 4/1 -> 3/5), obteniendo de este modo 67 mg del compuesto del título.

Propiedades físicas: m/z [M+H]⁺ 273,2

Etapas 1 y 2: Síntesis de 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-vinil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

De acuerdo con los procedimientos de las etapas 1 y 2 en el Ejemplo 55, usando 4-amino-7-(1-metilciclopropil)-6-vinil-7H-pirrolo [2, 3-d]pirimidin-5-carboxilato de metilo obtenido en la etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (27 %).

Ejemplo 66: Síntesis de 4-amino-7-ciclobutil-N-(4-(metoximetil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

De acuerdo con los procedimientos de síntesis de las etapas 1 a 5 en el Ejemplo de referencia 5, usando

ciclobutanamina en lugar de *tert*-butilamina, se obtuvo ácido 4-amino-7-ciclobutil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico.

5 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2, usando ácido 4-amino-7-ciclobutil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico en lugar de ácido 4-amino-7-(*tert*-butil)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título (86 %).

Ejemplo 67: Síntesis de 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-1-(cis-2-metilciclopentil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

10 De acuerdo con los procedimientos de síntesis de las etapas 1 y 2 en el Ejemplo de referencia 2, usando *trans*-2-metilciclopentanol en lugar de 2-adamantanol, se obtuvo ácido 4-amino-1-(cis-2-metilciclopentil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico.

15 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 19, usando ácido 4-amino-1-(cis-2-metilciclopentil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico en lugar de ácido 1-(adamantan-2-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título (52 %).

Ejemplo 68: Síntesis de 4-amino-1-ciclopentil-N-(4-etinilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

20 De acuerdo con el procedimiento de síntesis del Ejemplo 1, usando 4-etinilanilina en lugar de 4-(metoximetil)anilina, se obtuvo el compuesto del título (88 %).

Ejemplo 69: Síntesis de 4-amino-6-fluoro-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

25 Se disolvieron 50 mg de 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida obtenida en el Ejemplo 36 en 1,5 ml de DMF y se añadieron a la misma 151 mg 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano bis(tetrafluoroborato) con enfriamiento con hielo. Después de que la mezcla se agitase con enfriamiento con hielo, y 1 hora más tarde, se añadieron a la misma 151 mg de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano bis(tetrafluoroborato). La mezcla se agitó adicionalmente durante 1 hora, y después, la solución de reacción se repartió entre cloroformo y agua. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol = 1/0 -> 8/1), obteniendo de este modo 2,7 mg del compuesto del título.

Ejemplo 70: Síntesis de 4-amino-1-ciclopentil-N-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

40 De acuerdo con los procedimientos de síntesis del Ejemplo 1, usando 4-(trifluorometoxi)anilina en lugar de 4-(metoximetil)anilina, se obtuvo el compuesto del título (45 %).

Ejemplo 71: Síntesis de 4-amino-N-(3-bencilfenil)-1-ciclopentil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

45 De acuerdo con los procedimientos de síntesis del Ejemplo 1, usando 3-bencilanilina en lugar de 4-(metoximetil)anilina, se obtuvo el compuesto del título (58 %).

Ejemplo 72: Síntesis de 4-amino-1-ciclopentil-N-(4-(oxazol-2-il)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

50 De acuerdo con los procedimientos de síntesis del Ejemplo 1, usando 4-(oxazol-2-il)anilina en lugar de 4-(metoximetil)anilina, se obtuvo el compuesto del título (32 %).

Ejemplo 73: Síntesis de 4-amino-N-(4-cianofenil)-1-ciclopentil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

55 De acuerdo con el procedimiento de síntesis del Ejemplo 1, usando 4-aminobenzonitrilo en lugar de 4-(metoximetil)anilina, se obtuvo el compuesto del título (69 %).

Ejemplo 74: Síntesis de 4-amino-1-ciclopentil-N-(4-nitrofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

60 De acuerdo con el procedimiento de síntesis del Ejemplo 1, usando 4-nitroanilina en lugar de 4-(metoximetil)anilina, se obtuvo el compuesto del título (65 %).

Ejemplo 75: Síntesis de 4-amino-N-(benzo[b]tiofen-5-il)-1-ciclopentil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

65 De acuerdo con el procedimiento de síntesis del Ejemplo 1, usando benzo[b]tiofen-5-amina en lugar de 4-(metoximetil)anilina, se obtuvo el compuesto del título (33 %).

Ejemplo 76: Síntesis de 4-amino-1-ciclopentil-N-(4-etinil-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

De acuerdo con el procedimiento de síntesis del Ejemplo 1, usando 4-etinil-3-fluoroanilina en lugar de 4-(metoximetil)anilina, se obtuvo el compuesto del título (34 %).

5 Ejemplo 77: Síntesis de 4-amino-N-(4-bromo-2-metilfenil)-1-ciclopentil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

De acuerdo con el procedimiento de síntesis del Ejemplo 1, usando 4-bromo-2-metilfenil anilina en lugar de 4-(metoximetil)anilina, se obtuvo el compuesto del título (51 %).

10 Ejemplo 78: Síntesis de 4-amino-1-(3-fluoroprop-1-en-2-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

De acuerdo con los procedimientos de síntesis de las etapas 1 y 2 en el Ejemplo de referencia 2, usando 1,3-difluoropropan-2-ol en lugar de 2-adamantanol, se obtuvo ácido 4-amino-1-(3-fluoroprop-1-en-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico.

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 19, usando ácido 4-amino-1-(3-fluoroprop-1-en-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico en lugar de ácido 1-(adamantan-2-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título (90 %).

20 Ejemplo 79: Síntesis de 4-amino-7-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

De acuerdo con los procedimientos de síntesis de las etapas 1 a 3 en el Ejemplo de referencia 6, usando 1-metoxi-2-metilpropan-2-amina en lugar de clorhidrato de 1-(fluorometil)ciclopropanamina, se obtuvo 5-yodo-7-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina.

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 45, usando 5-yodo-7-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina en lugar de 7-(1-(fluorometil)ciclopropil)-5-yodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, se obtuvo el compuesto del título (70 %).

30 Ejemplo 80: Síntesis de N-(4-(1H-pirazol-3-il)fenil)-4-amino-7-(*tert*-butil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

De acuerdo con el procedimiento de síntesis del Ejemplo 2, usando 4-(1H-pirazol-3-il)anilina en lugar de 4-(metoximetil)anilina, se obtuvo el compuesto del título (94 %).

Ejemplo 81: Síntesis de 4-amino-7-(*tert*-butil)-N-(5-(metoximetil)piridin-2-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 45, usando 7-(*tert*-butil)-5-yodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina obtenida en la etapa 3 del Ejemplo de referencia 5 y 5-(metoximetil)piridin-2-amina sintetizada de acuerdo con el procedimiento descrito en el folleto de la publicación internacional n.º WO2010/058846, se obtuvo el compuesto del título (64 %).

40 Ejemplo 82: Síntesis de 4-amino-1-(4,4-difluorociclohexil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

Se disolvieron 33 mg de metil-4-amino-1-(4,4-difluorociclohexil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxilato obtenido en la etapa 2 del Ejemplo de referencia 10 en 2 ml de metanol. Se añadieron a la misma 0,05 ml de una solución acuosa 5 M de hidróxido sódico a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora. Después del enfriamiento, se añadieron 0,2 ml de una solución acuosa 5 M de ácido clorhídrico y la mezcla se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se suspendió en 2 ml de DMF, y se añadieron a la misma 17 mg de 4-(metoximetil)anilina, 60 mg de HATU y 0,055 ml de N,N-diisopropiletilamina a temperatura ambiente, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se suspendió en metanol y se filtró, seguido de secado a 60 °C a presión reducida, obteniendo de este modo 29 mg del compuesto del título.

50 Ejemplo 83: Síntesis de 4-amino-1-ciclopentil-N-(4-(hidroximetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

Se añadieron 1 ml de ácido trifluoroacético y 50 µl de agua a 90 mg de 4-amino-1-ciclopentil-N-(4-(metoximetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida obtenida en el Ejemplo 1 y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora. Después del enfriamiento, la mezcla se concentró y se añadió una solución de amoníaco-metanol al residuo obtenido, seguido de agitación durante 30 minutos. Después de la concentración, el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (disolvente de desarrollo: cloroformo/metanol) y se concentró. El precipitado obtenido se suspendió y se lavó con metanol, y se filtró, seguido de secado a presión reducida, obteniendo de este modo el compuesto del título (58 %).

Ejemplo 84: Síntesis de 4-amino-1-ciclopentil-N-(isocroman-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

5 De acuerdo con el procedimiento de síntesis del Ejemplo 1, usando isocroman-6-amina en lugar de 4-(metoximetil)anilina, se obtuvo el compuesto del título (60 %).

Ejemplo 85: Síntesis de 4-amino-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-6-(3-morfolinoprop-1-in-1-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

10 Se disolvieron 5,15 g de 4-amino-6-bromo-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida mostrada en el Ejemplo 55 en 50 ml de DMF. Se añadieron a la misma 228 mg de yoduro de cobre, 5,24 g de 4-(prop-2-inil)morfolina, 5,0 ml de trietilamina y 1,38 g de tetraquis trifenilfosfina paladio, seguido de desgasificación. Después de eso, la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas. El disolvente se retiró de la solución de reacción, y el residuo se purificó por columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 1/0 -> 8/1). Después, las fracciones que contenían subproductos se concentraron y se volvieron a purificar por columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol = 1/0 -> 4/1), obteniendo de este modo 2,78 g del compuesto del título.

20 Ejemplo 86: Síntesis de 4-amino-6-(4-hidroxi-4-metilpent-1-in-1-il)-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 85, usando 2-metilpen-4-tin-2-ol en lugar de 4-(prop-2-in-1-il)morfolina, se obtuvo el compuesto del título (36 %).

25 Ejemplo 87: Síntesis de 4-amino-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)etnil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 85, usando 4-etniltetrahydro-2H-pirano en lugar de 4-(prop-2-in-1-il)morfolina, se obtuvo el compuesto del título (66 %).

30 Ejemplo 88: Síntesis de 4-amino-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-6-(3-(pirrolidin-1-il)prop-1-in-1-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 85, usando 1-(pro-2-pin-1-il)pirrolidina en lugar de 4-(prop-2-in-1-il)morfolina, se obtuvo el compuesto del título (46 %).

35 Ejemplo 89: Síntesis de (R)-4-amino-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-6-((tetrahydrofurano-2-il)metoxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

40 Se añadieron 721 µl de alcohol de (R)-(-)-tetrahydrofurfurilo a una suspensión de 371 mg de hidruro sódico (60 %) en 15 ml de DMF con agitación a temperatura de enfriamiento con hielo. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió una solución de 800 mg de 4-amino-6-bromo-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida mostrada en el Ejemplo 55 en 5 ml de DMF a la mezcla y se agitó a 80 °C durante una noche. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, seguido de secado sobre sulfato sódico y retirada del disolvente. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol = 1/0 -> 8/1), obteniendo de este modo 644 mg del compuesto del título.

50 Ejemplo 90: Síntesis de 4-amino-N-[4-(metoximetil)fenil]-6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)etnil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

55 Se disolvieron 1,2 g de 4-amino-6-bromo-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida mostrada en el Ejemplo 55 en 40 ml de DMF, y se añadieron a la misma 53 mg de yoduro de cobre, 890 mg de 4-etnil-1-metil-pirazol, 2,3 ml de trietilamina y 320 mg de tetraquis trifenilfosfina paladio, seguido de desgasificación y agitación a 110 °C durante 1,5 horas. Se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico a la solución de reacción, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido de concentración del disolvente orgánico a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa, obteniendo de este modo 700 mg del compuesto del título.

60 Ejemplo 91: Síntesis de 4-amino-6-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-iletinil)-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 90, usando 3-etnilimidazo[1,2-b]piridazina en lugar de 4-etnil-1-metil-pirazol, se obtuvo el compuesto del título (58 %).

65 Ejemplo 92: Síntesis de 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)etnil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 90, usando 3-etinil-1-metil-pirazol en lugar de 4-etinil-1-metilpirazol, se obtuvo el compuesto del título (28 %).

5 Ejemplo 93: Síntesis de 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-6-((1-metil-1H-imidazol-5-il)etinil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 90, usando 5-etinil-1-metil-imidazol en lugar de 4-etinil-1-metilpirazol, se obtuvo el compuesto del título (37 %).

10 Ejemplo 94: Síntesis de 4-amino-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-6-(piridin-3-iletinil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

15 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 90, usando 3-etinilpiridina en lugar de 4-etinil-1-metil-pirazol, se obtuvo el compuesto del título (34 %).

Ejemplo 95: Síntesis de 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-(prop-1-in-1-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

20 se añadieron 6,6 mg de yoduro de cobre, 2,4 ml de propino (1,0 mol/l solución de DMF), 146 µl de trietilamina y 24 mg de diclorobistrifenilfosfina paladio a 150 mg de 4-amino-6-bromo-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida mostrada en el Ejemplo 55. La mezcla se agitó a 80 °C durante 5 horas. La solución de reacción se repartió entre cloroformo y agua, y se filtró a través de un separador de fase. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó por columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol = 1/0 -> 8/1). Después, las fracciones que contenían subproductos se concentraron y se volvieron a purificar por columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 1/0 -> 8/1), obteniendo de este modo 107 mg del compuesto del título.

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 89, usando los compuestos mostrados en la Tabla 1 en lugar de alcohol de (R)-(-)-tetrahidrofurfurilo, se obtuvieron los compuestos 96 a 102 de los Ejemplos.

30

Tabla 1

Compuestos de los ejemplos	Nombre de los compuestos de los ejemplos	Compuestos usados	Rendimiento
96	(R)-4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-6-(2-metoxipropoxi)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	(2R)-2-metoxipropan-1-ol	66 %
97	(S)-4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-((tetrahidrofurano-2-il)metoxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	(S)-(tetrahidrofurano-2-il)metanol	72 %
98	4-amino-6-(2-fluoroetoxi)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	2-fluoroetanol	17 %
99	4-amino-6-isobutoxi-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	2-metilpropan-1-ol	7,50 %
100	4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-6-(2-metoxipropoxi)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	2-metoxipropan-1-ol	52 %
101	4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-((tetrahidrofurano-3-il)metoxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	Tetrahidro-3-furanmetanol	64 %
102	4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metoxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	Tetrahidropiran-2-metanol	68 %

De acuerdo con el procedimiento de síntesis del Ejemplo 85, usando los compuestos mostrados en la Tabla 2 en lugar de 4-(prop-2-in-1-il)morfolina, se obtuvieron los compuestos 103 a 105 de los Ejemplos.

35

Tabla 2

Compuestos de los ejemplos	Nombre de los compuestos de los ejemplos	Compuestos usados	Rendimiento
103	4-amino-6-(3-(1-hidroxiciclobutil)prop-1-in-1-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	1-(prop-2-in-1-il)ciclobutano-1-ol	46 %
104	4-amino-6-(3-ciclopropil-3-hidroxi-prop-1-in-1-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	1-ciclopropilprop-2-in-1-ol	63 %

(continuación)

Compuestos de los ejemplos	Nombre de los compuestos de los ejemplos	Compuestos usados	Rendimiento
105	4-amino-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-6-(3-(piperidin-1-il)prop-1-in-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	1-(prop-2-in-1-il)piperidina	15 %

De acuerdo con el procedimiento de síntesis del Ejemplo 36, usando los compuestos mostrados en la Tabla 3 en lugar de 4-(metoximetil)anilina, se obtuvieron los compuestos 106 a 108 de los Ejemplos.

5

Tabla 3

Compuestos de los ejemplos	Nombre de los compuestos de los ejemplos	Compuestos usados	Rendimiento
106	4-amino-N-(4-(furan-2-il)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	4-(2-furil)anilina	68 %
107	(E)-4-amino-7-(1-metilciclopropil)-N-(4-(prop-1-en-1-il)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	4-[(E)-1-propenil]anilina	56 %
108	4-amino-N-(4-etinilfenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	4-etinilanilina	65 %

Ejemplo 109: Síntesis de (E)-4-amino-6-(3-hidroxi-prop-1-en-1-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

10

De acuerdo con los procedimientos de las etapas 1 y 2 en el Ejemplo 62, se realizó una reacción usando (E)-*tert*-butildimetil((3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)alil)oxi)silano en lugar de 4-amino-6-bromo-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de metilo mostrado en el Ejemplo de referencia 9 y ácido metilborónico, se obtuvo el compuesto del título (4 %).

15

Ejemplo 110: Síntesis de 4-amino-6-(3-hidroxi-prop-1-in-1-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

20

Se disolvieron 10 mg de 4-amino-6-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)prop-1-in-1-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida mostrada en el Ejemplo 180 en 1,5 ml de THF, y se añadieron a la misma, 3,3 µl de ácido acético y 29 µl de fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 mol/l solución de THF), seguido de agitación durante 30 minutos. La solución de reacción se concentró y el residuo se purificó por columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol = 1/0 -> 8/1), obteniendo de este modo 6 mg del compuesto del título.

25

De acuerdo con el procedimiento de síntesis del Ejemplo 90, usando los compuestos mostrados en las Tablas 4 a 7 en lugar de 4-etinil-1-metil-pirazol, se obtuvieron los compuestos 111 a 114, 118 a 126, 128 a 132, 134, 142 a 144, 151, 152, 155 a 163, 165, 166, 168 a 170, 172 a 178, 181 a 189, 191 a 193 y 195 a 200 de los Ejemplos.

Tabla 4

Compuestos de los ejemplos	Nombre de los compuestos de los ejemplos	Compuestos usados	Rendimiento
111	4-amino-6-(3-hidroxi-3-(piridin-3-il)but-1-in-1-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	2-(piridin-3-il)-3-butin-2-ol	22 %
112	4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-((4-oxociclohexil)etinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	4-etinilciclohexanona	43 %
113	4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-6-((2-metoxifenil)etinil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	1-etinil-2-metoxibenceno	23 %
114	4-amino-6-((1-etil-1H-pirazol-5-il)etinil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	1-etil-5-etinil-pirazol	71 %

30

(continuación)

Compuestos de los ejemplos	Nombre de los compuestos de los ejemplos	Compuestos usados	Rendimiento
118	4-amino-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)etnil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	1-etil-4-etnil-pirazol	72 %
119	4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-(tiofen-2-iletinil)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	2-etiniltiofeno	28 %
120	4-amino-6-((6-cloropiridin-3-il)etnil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	2-cloro-5-etnil-piridina	2,3 %
121	6-((1H-indol-3-il) etnil)-4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	3-etnil-1H-indol	36 %
122	4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-((3-((piridin-4-ilmetil)amino)fenil)etnil)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	3-etnil-N-(4-piridilmetil)anilina	39 %
123	4-amino-6-(imidazol[1,2-a]piridin-3-iletinil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	3-etnilimidazol[1,2-a]piridina	55 %
124	4-amino-6-(3-hidroxi-but-1-in-1-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	3-butin-2-ol	29 %
125	4-amino-6-(3-(3-hidroxi-oxetan-3-il)prop-1-in-1-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	3-prop-2-iniloxetan-3-ol	57 %
126	4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-((2-metiltiazol-4-il) etnil)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	4-etnil-2-metil-tiazol	33 %
128	6-((1H-pirido[2,3-b]piridin-5-il)etnil)-4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	5-etnil-1H-pirrolol[2,3-b]piridina	53 %
129	6-((1H-pirazol-5-il)etnil)-4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	5-etnil-1H-pirazol	43 %
130	4-amino-6-((3-fluorofenil)etnil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	1-etnil-3-fluoro-benceno	37 %

Tabla 5

131	4-amino-6-((1-hidroxiciclopentil)etnil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	1-etnilciclopentanol	41 %
132	4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)prop-1-in-1-il)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	1-metil-4-prop-2-inil-piperazina	38 %
134	4-amino-6-(3-amino-3-metilbut-1-in-1-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	2-metil-3-butin-2-amina	30 %
142	4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-6-(3-metil-3-morfolinobut-1-in-1-il)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	4-(1,1-dimetilprop-2-nil)morfolina	20 %
143	4-amino-6-(3-(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)prop-1-in-1-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	4-(prop-2-in-1-il)oxan-4-ol	23 %

(continuación)

144	4-amino-6-((1-isopropil-1H-pirazol-4-il)etnil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	4-etnil-1-isopropil-pirazol	67 %
151	4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-(3-tiomorfolinoprop-1-in-1-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	4-prop-2-iniltiomorfolina	51 %
152	4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)prop-1-in-1-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	4-prop-2-iniltetrahidropirano	81 %
155	4-amino-6-((3,4-dihidropiridin-3-il)etnil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	5-etnilpiridin-2-amina	64 %
156	4-amino-6-(3-(2,5-dioximidazolidin-4-il)prop-1-in-1-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	5-prop-2-inilimidazolidin-2,4-diona	11 %
157	4-amino-6-(4-hidroxihex-1-in-1-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	5-hexin-3-ol	10 %
158	4-amino-6-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)etnil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	6-etnil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina	73 %
159	4-amino-6-(furo[3,2-b]piridin-6-iletinil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	6-etnilfuro[3,2-b]piridina	43 %
160	6-((1H-pirazol-4-il)etnil)-4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	4-etnilpirazol-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	10 %
161	6-((1H-pirrol-2-il)etnil)-4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	<i>terc</i> -butil-2-etnilpirrol-1-carboxilato	51 %
162	4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-(feniletinil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	fenilacetileno	67 %

Tabla 6

163	4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-6-(3-metil-3-(1H-pirrol-1-il)but-1-in-1-il)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	1-(1,1-dimetilprop-2-inil)pirrol	38 %
165	4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-6-((4-metoxifenil)etnil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	1-etnil-4-metoxibenceno	25 %
166	4-amino-6-((1-hidroxiciclopropil)etnil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	1-etnilciclopropanol	26 %
168	4-amino-6-(3-(3-ciclopropilureido)prop-1-in-1-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	1-ciclopropil-3-prop-2-inil-urea	34 %
169	6-(3-(1H-pirrol-1-il)prop-1-in-1-il)-4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	1-prop-2-nilpirrol	2,8 %
170	4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-6-((1-metil-1H-imidazol-2-il)etnil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	2-etnil-1-metil-imidazol	18 %
172	4-amino-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-6-(piridin-2-iletinil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	2-etnilpiridina	17 %
173	4-amino-6-(5-((2-fluoropiridin-3-il)oxi)pent-1-in-1-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	2-fluoro-3-pent-4-ni-1-iloxi-piridina	65 %
174	4-amino-6-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	2-metil-3-butin-1-ol	31 %
175	4-amino-6-((5-fluoropiridin-3-il)etnil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	3-etnil-5-fluoropiridina	31 %
176	4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-(tiofen-3-iletinil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	3-etniltiofeno	38 %
177	4-amino-6-((3-hidroxitetrahidrofurano-3-il)etnil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	3-etniltetrahidrofurano-3-ol	86 %
178	4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-(3-(1-oxidotiomorfolino)prop-1-in-1-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	clorhidrato del 1-óxido de 4-(propi-2-nil-1-il)tiomorfolina	100 %

(continuación)

181	4-amino-6-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)etnil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	4-etnil-1,3-dimetil-pirazol	79 %
182	4-amino-6-((1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)etnil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	4-etnil-1,5-dimetil-pirazol	65 %
183	4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-((1-metilpiperidin-4-il) etnil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	4-etnil-1-metil-piperidina	30 %

Tabla 7

184	4-amino-6-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)etnil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	4-etnil-3,5-dimetilisoxazol	20 %
185	4-amino-6-((4-hidroxitetrahidro-2H-pirano 4-il)etnil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	4-etniltetrahidropiran-4-ol	66 %
186	4-amino-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-6-(piridin-4-iletinil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	4-etnilpiridina	7 %
187	4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-(4-morfolinobut-1-in-1-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	4-(3-butin-1-il)morfolina	39 %
188	4-amino-6-(4-hidroxipent-1-in-1-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	4-pentin-2-ol	42 %
189	4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-6-(3-(4-metoxipiperidin-1-il)prop-1-in-1-il)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	4-metoxi-1-prop-2-nilpiperidina	63 %
191	6-((1H-imidazol-5-il)etnil)-4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	5-etnil-1H-imidazol	32 %
192	4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-6-((6-metoxipiridin-3-il)etnil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	5-etnil-2-metoxi-piridina	18 %
193	4-amino-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-6-(tiazol-5-iletinil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	5-etniltiazol	46 %
195	4-amino-6-((5-cianopiridin-3-il)etnil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	5-etnilpiridin-3-carbonitrilo	46 %
196	4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-(pirimidin-5-iletinil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	5-etnilpirimidina	25 %
197	4-amino-6-(3-((2-metoxietil)(metil)amino)prop-1-in-1-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	N-(2-metoxietinil)-N-metil-prop-2-in-1-amina	56 %
198	4-amino-6-(3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	N,N-dimetilprop-2-in-1-amina	13 %
199	4-amino-6-(3-ciclohexilprop-1-in-1-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	propi-2-nilciclohexano	62 %
200	4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-6-(3-metoxiprop-1-in-1-il)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	3-metoxilprop-1-ina	44 %

- 5 De acuerdo con el procedimiento de síntesis del Ejemplo 115, usando los compuestos mostrados en la Tabla 8 en lugar de 4-((metiltio)metil)anilina, se obtuvieron los compuestos 116 y 117 de los Ejemplos.

Tabla 8

Compuestos de los ejemplos	Nombre de los compuestos de los ejemplos	Compuestos usados	Rendimiento
116	4-amino-6-etoxi-N-(4-(furan-2-il)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	4-(2-furil)anilina	32 %
117	(E)-4-amino-6-etoxi-7-(1-metilciclopropil)-N-(4-(prop-1-en-1-il)fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	4-[(E)-1-propenil]anilina	23 %

- 10 Ejemplo 115: Síntesis de 4-amino-6-etoxi-7-(1-metilciclopropil)-N-(4-((metiltio)metil)fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

De acuerdo con el procedimiento de síntesis del Ejemplo 59, usando ácido 4-amino-6-etoxi-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico mostrado en la etapa 1 del Ejemplo 127 en lugar de ácido 4-amino-6-bromo-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título (64 %).

- 5 Ejemplo 127: Síntesis de 4-amino-6-etoxi-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

Etapa 1: Síntesis de ácido 4-amino-6-etoxi-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico

- 10 Se disolvieron 714 mg de 4-amino-6-cloro-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de metilo mostrado en la etapa 1 del Ejemplo 56 en 12 ml de THF, y se añadieron a la misma, 155 mg de dimetilaminopiridina y 1,66 g de dicarbonato de *tert*-butilo, seguido de agitación a 50 °C durante 1 hora.

- 15 Después de la retirada del disolvente, el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. Se añadieron 20 ml de etanol y 3 ml de etóxido sódico (una solución de etanol al 20 %) al residuo y la mezcla se agitó durante una noche. Se añadieron 20 ml de etanol y 12 ml de una solución acuosa 4 N de hidróxido sódico a la solución de reacción y la mezcla se agitó a 80 °C durante 6 horas. Después del enfriamiento, se añadieron 30 ml de agua a la solución de reacción y se retiró etanol a través de un evaporador. El residuo se ajustó a un pH de 4 con una solución acuosa 2 N de HCl, y el precipitado generado se agitó con enfriamiento con hielo durante 1 hora y se filtró, obteniendo de este modo 400 mg del compuesto del título.

Etapa 2: Síntesis de 4-amino-6-etoxi-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

- 25 De acuerdo con el procedimiento de síntesis en la etapa 2 del Ejemplo 55, usando ácido 4-amino-6-etoxi-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico obtenido en la etapa 1 en lugar de ácido 4-amino-6-bromo-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título (56 %).

- 30 Ejemplo 133: Síntesis de 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

- 35 Se disolvieron 100 mg de 4-amino-6-bromo-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida mostrada en el Ejemplo 55 en 1 ml de DMF, y se añadieron 330 µl de sal de metil mercaptano sódico (aproximadamente, una solución acuosa al 15 %) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla se diluyó con agua, y el sólido obtenido se filtró, se lavó con agua y se secó a 60 °C a presión reducida, obteniendo de este modo 87 mg del compuesto del título.

- 40 Ejemplo 135: Síntesis de 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-((tetrahidrofurano-2-il)metoxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

- 45 Se añadieron 100 µl de alcohol de tetrahidrofurfurilo a una suspensión de 52 mg de hidruro sódico (60 %) en 1 ml de DMF con agitación, mientras que la mezcla se enfriaba con hielo, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió a la misma, una solución de 30 mg de 4-amino-6-cloro-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida mostrada en el Ejemplo 56 en 1 ml de DMF y la mezcla se agitó a 80 °C durante una noche. Después del enfriamiento, la solución de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato sódico, seguido de la retirada del disolvente. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol = 1/0 -> 8/1) y HPLC, obteniendo de este modo 32,2 mg del compuesto del título.

De acuerdo con el procedimiento de síntesis del Ejemplo 135, usando los compuestos mostrados en la Tabla 9 en lugar de alcohol de tetrahidrofurfurilo, se obtuvieron los compuestos 136 a 141 de los Ejemplos.

- 55

Tabla 9

Compuestos de los ejemplos	Nombre de los compuestos de los ejemplos	Compuestos usados	Rendimiento
136	4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	1-(2-hidroxi-etil)pirrolidin-2-ona	1,9 %
137	4-amino-6-(2-metoxi-2-metilpropoxi)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	2-metoxi-2-propan-1-ol	59 %
138	4-amino-6-(2-metoxietoxi)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	2-metoxietanol	53 %

(continuación)

Compuestos de los ejemplos	Nombre de los compuestos de los ejemplos	Compuestos usados	Rendimiento
139	4-amino-6-(3-metoxi-3-metilbutoxi)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	3-metoxi-3-metilbutanol	50 %
140	4-amino-6-(ciclopentilmetoxi)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	ciclopentanometanol	57 %
141	4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	tetrahidropiran-4-metanol	41 %

Ejemplo 145: Síntesis de 4-amino-6-(4-(hidroximetil)fenil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

5 Se agitaron 100 mg de 4-amino-6-bromo-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida mostrada en el Ejemplo 55, 148 mg de fosfato potásico, 70 mg de ácido (4-(hidroximetil)fenil)borónico y 13 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio se agitaron en un disolvente mezcla de 2 ml de dioxano y 0,2 ml de agua a 130 °C durante 1 hora en un reactor de microondas. Se añadieron acetato de etilo y agua a la solución de reacción obtenida y la capa orgánica se repartió. La capa orgánica obtenida se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (disolvente de desarrollo: cloroformo-metanol). Después de la concentración, el residuo obtenido se suspendió en metanol, se filtró y se secó a presión reducida, obteniendo de este modo 57 mg del compuesto del título.

15 Ejemplo 146: Síntesis de 4-amino-6-isopropoxi-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

20 Se disolvieron 50 mg de 4-amino-6-cloro-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida mostrada en el Ejemplo 56 en 1,5 ml de DMF, y se añadieron a la misma 160 mg de isopropóxido sódico, seguido de agitación con calentamiento a 100 °C durante 8 horas. La solución de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se concentró, seguido de purificación por HPLC preparativa de fase inversa, obteniendo de este modo 2,9 mg del compuesto del título.

25 De acuerdo con el procedimiento de síntesis del Ejemplo 145, usando los compuestos mostrados en la Tabla 10 en lugar de ácido [4-(hidroximetil)fenil]borónico, se obtuvieron los compuestos 147 a 150 y 203 de los Ejemplos.

Tabla 10

Compuestos de los ejemplos	Nombre de los compuestos de los ejemplos	Compuestos usados	Rendimiento
147	6-(6-acetamidopiridin-3-il)-4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	ácido (6-acetamido-3-piridil)borónico	34 %
148	4-amino-6-(4-hidroxifenil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol	49 %
149	4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-(prop-1-en-2-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	4,4,5,5-tetrametil-2-(1-propen-2-il)-1,3,2-dioxaborolano	55 %
150	4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol	11 %
203	4-amino-6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano	60 %

30 Ejemplo 153: Síntesis de 4-amino-6-(4-formilfenil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

Con referencia al Ejemplo 145, usando ácido 4-formilfenilborónico en lugar de ácido (4-(hidroximetil)fenil)borónico, se realizó una reacción. Se añadieron acetato de etilo y agua a la solución de reacción obtenida y la capa orgánica se repartió. La capa orgánica obtenida se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (disolvente de desarrollo: cloroformo-metanol). Después de la concentración, el residuo obtenido se suspendió en metanol, se filtró y se secó a presión reducida, obteniendo de este modo 23 mg del compuesto del título.

Ejemplo 154: Síntesis de 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-fenil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

De acuerdo con el procedimiento de síntesis del Ejemplo 153, usando ácido fenilborónico en lugar de ácido 4-formilfenilborónico, se obtuvo el compuesto del título (44 %).

Ejemplo 164: Síntesis de 4-amino-6-(3-(hidroximetil)fenil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

Se agitaron 100 mg de 4-amino-6-bromo-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida mostrada en el Ejemplo 55, 148 mg de fosfato potásico, 70 mg de ácido (3-(hidroximetil)fenil)borónico y 13 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio en un disolvente mezcla de 2 ml de dioxano y 0,2 ml de agua a 140 °C durante 1 hora en un reactor de microondas. Se añadieron acetato de etilo y agua a la solución de reacción obtenida y la capa orgánica se repartió. La capa orgánica obtenida se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (disolvente de desarrollo: cloroformo-metanol). Después de la concentración, el residuo obtenido se purificó de nuevo por HPLC preparativa de fase inversa, y se basificó con bicarbonato sódico saturado, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica obtenida se concentró, y el residuo se suspendió en metanol, se filtró y se secó a presión reducida, obteniendo de este modo 28 mg del compuesto del título.

Ejemplo 167: Síntesis de 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-(1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

De acuerdo con el procedimiento de síntesis del Ejemplo 164, usando 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo en lugar de ácido [3-(hidroximetil)fenil]borónico, se obtuvieron 16 mg del compuesto del título.

Ejemplo 171: Síntesis de 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

De acuerdo con el procedimiento de síntesis del Ejemplo 145, usando 1-metil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperazina en lugar de ácido (4-(hidroximetil)fenil)borónico, se obtuvieron 84 mg del compuesto del título.

Ejemplo 179: Síntesis de 4-amino-6-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

De acuerdo con el procedimiento de síntesis del Ejemplo 164, usando ácido (6-(hidroximetil)piridin-3-il)borónico en lugar de ácido (4-(hidroximetil)fenil)borónico, se obtuvieron 47 mg del compuesto del título.

Ejemplo 180: Síntesis de 4-amino-6-(3-(*tert*-butildimetilsilil)oxi)prop-1-in-1-il-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

Se disolvieron 50 mg de 4-amino-6-bromo-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida mostrada en el Ejemplo 55 en 1 ml de DMF. Se añadieron a la misma, 2 mg de yoduro de cobre, 65 mg de 2-propin-1-ol, 50 µl de trietilamina y 13 mg de tetraquis trifenilfosfina paladio y se desgasificaron, seguido de agitación a 100 °C durante 1,5 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se repartió entre cloroformo y agua, y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico saturado, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en 2 ml de diclorometano, y después, se añadieron a la misma, 6 mg de imidazol y 7 mg de cloruro de *tert*-butildimetilsililo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. La solución de reacción se concentró, y el residuo se purificó por columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol = 1/0 -> 8/1), obteniendo de este modo 13 mg del compuesto del título.

Ejemplo 190: Síntesis de 4-amino-6-(6-fluoropiridin-3-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 164, usando ácido (6-fluoropiridin-3-il)borónico en lugar de ácido (4-(hidroximetil)fenil)borónico, se obtuvieron 47 mg del compuesto del título.

Ejemplo 194: Síntesis de 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-(pirimidin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

5 Con referencia al Ejemplo 145, usando 86 mg de ácido pirimidin-5-ilborónico en lugar de ácido (4-(hidroximetil)fenil)borónico, se realizó una reacción. Se añadieron acetato de etilo y agua a la solución de reacción obtenida y la capa orgánica se repartió. La capa orgánica obtenida se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (disolvente de desarrollo: cloroformo-metanol). Después de la concentración, el residuo obtenido se purificó de nuevo por HPLC preparativa de fase inversa. Después de la concentración, el residuo se purificó de nuevo por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo-metanol). El residuo
10 obtenido se suspendió en hexano-acetato de etilo, se filtró y se secó a presión reducida, obteniendo de este modo 10 mg del compuesto del título.

Ejemplo 201: Síntesis de 4-amino-6-cloro-7-(1-fluoro-2-metilpropan-2-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

15 Etapa 1: Síntesis de 4-amino-6-cloro-7-(1-fluoro-2-metilpropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de metilo

20 Con referencia al procedimiento de síntesis de la etapa 1 en el Ejemplo 56, usando 4-amino-7-(1-fluoro-2-metilpropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de metilo, que se sintetizó usando clorhidrato de 1-fluoro-2-metilpropan-2-amina en lugar de *tert*-butilamina de acuerdo con los procedimientos de las etapas 1 a 4 del Ejemplo de referencia 5, en lugar de 4-amino-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina 5-carboxilato de metilo, se obtuvo el compuesto del título (12 %).

25 Etapa 2: Síntesis de ácido 4-amino-6-cloro-7-(1-fluoro-2-metilpropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico

De acuerdo con el procedimiento de síntesis de la etapa 2 en el Ejemplo 56, usando 4-amino-6-cloro-7-(1-fluoro-2-metilpropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de metilo obtenido en la etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (75 %).

30 Etapa 3: Síntesis de 4-amino-6-cloro-7-(1-fluoro-2-metilpropan-2-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

35 De acuerdo con el procedimiento de síntesis de la etapa 3 en el Ejemplo 56, usando ácido 4-amino-6-cloro-7-(1-fluoro-2-metilpropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico obtenido en la etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (35 %).

Ejemplo 202: Síntesis de 4-amino-7-(*tert*-butil)-6-cloro-N-(4-(metoximetil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

40 Etapa 1: 4-amino-6-cloro-7-(*tert*-butil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de metilo

45 Con referencia al procedimiento de síntesis de la etapa 1 en el Ejemplo 56, usando 4-amino-7-(*tert*-butil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de metilo obtenido en la etapa 4 del Ejemplo de referencia 5 en lugar de 4-amino-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de metilo, se obtuvo el compuesto del título (11 %).

Etapa 2: Síntesis de ácido 4-amino-6-cloro-7-(*tert*-butil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico

50 De acuerdo con el procedimiento de síntesis de la etapa 2 en el Ejemplo 56, usando 4-amino-6-cloro-7-(*tert*-butil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de metilo obtenido en la etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (74 %).

Etapa 3: Síntesis de 4-amino-7-(*tert*-butil)-6-cloro-N-(4-(metoximetil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

55 De acuerdo con el procedimiento de síntesis de la etapa 3 en el Ejemplo 56, usando ácido 4-amino-6-cloro-7-(*tert*-butil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico obtenido en la etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (46 %).

Ejemplo 204: Síntesis de 4-amino-6-(1-hidroxietil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

60 Se disolvieron 23 mg de 6-acetil-4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida mostrada en el Ejemplo 64 en 2 ml de metanol. Se añadieron a la misma, 7 mg de borohidruro sódico a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 horas. La solución de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol = 1/0 -> 8/1), obteniendo de este modo 13,6 mg del compuesto del título.

65 Ejemplo 205: Síntesis de 4-amino-N-(3-fluoro-4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-((tetrahydro-2H-piran-4-

il)etinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

De acuerdo con el procedimiento de síntesis del Ejemplo 90, usando 4-amino-6-bromo-N-(3-fluoro-4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida mostrada en el Ejemplo de referencia 11 en lugar de 4-amino-6-bromo-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida, y usando 4-etiniltetrahidropirano en lugar de 4-etinil-1-metil-pirazol, se obtuvo el compuesto del título (53 %).

Ejemplo 206: Síntesis de 4-amino-N-(3-fluoro-4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-(3-morfolinoprop-1-in-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

De acuerdo con el procedimiento de síntesis del Ejemplo 205, usando 4-prop-2-inilmorfolina en lugar de 4-etiniltetrahidropirano, se obtuvo el compuesto del título (42 %).

Ejemplo 207: 4-amino-6-etil-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

Etapas 1: Síntesis de 4-amino-6-etil-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de metilo

Se disolvieron 20 mg de 4-amino-7-(1-metilciclopropil)-6-vinil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de metilo mostrado en la etapa 1 del Ejemplo 65 en 5 ml de acetato de etilo, y se añadieron a la misma, 5 mg de paladio al 10 %-carbono, seguido de agitación en una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. La materia insoluble se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró, obteniendo de este modo 20 mg del compuesto del título.

Etapas 2: Síntesis de 4-amino-6-etil-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

De acuerdo con los procedimientos de las etapas 1 y 2 del Ejemplo 55, usando 4-amino-6-etil-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato obtenido en la etapa 1 en lugar de 4-amino-6-bromo-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de metilo, se obtuvo el compuesto del título (26 %).

Ejemplo comparativo 1: Síntesis de 1-(*terc*-butil)-3-(*p*-toluil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina

De acuerdo con el procedimiento de síntesis de Tetrahedron Letters, 52(44), 5761-5763; 2011, se obtuvo el compuesto del título (30 %).

Ejemplo comparativo 2: Síntesis de 4-amino-7-ciclopentil-N-(4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

De acuerdo con los procedimientos de síntesis del Ejemplo 25, usando 4-fenoxilanilina en lugar de 4-(metoximetil)anilina, se obtuvo el compuesto del título (79 %).

Ejemplo comparativo 3: Síntesis de 4-amino-7-(*terc*-butil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

Etapas 1: Síntesis de N-[4-(metoximetil)fenil]-2-nitrobenzenosulfonamida

Se añadieron 1,9 g de cloruro de 2-nitrobenzenosulfonilo a una solución de 1,0 g de 4-(metoximetil)anilina y 1,5 ml de trietilamina en 10 ml de cloroformo y la mezcla se agitó durante una noche. Después de la concentración, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano-acetato de etilo), se concentró y se secó a presión reducida, obteniendo de este modo 1,89 g del compuesto del título.

Etapas 2: Síntesis de N-[4-(metoximetil)fenil]-N-metil-2-nitro-benzenosulfonamida

Se añadieron 0,53 ml de yoduro de metilo a una suspensión de 1,84 g de N-[4-(metoximetil)fenil]-2-nitro-benzenosulfonamida obtenida en la etapa 1 y 1,58 g de carbonato potásico en 20 ml de DMF y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica obtenida se lavó con agua dos veces, y posteriormente se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, seguido de secado sobre sulfato sódico anhidro. La solución obtenida se filtró, se concentró y se secó a presión reducida, obteniendo de este modo 2,04 g del compuesto del título.

Etapas 3: Síntesis de 4-(metoximetil)-N-metil-anilina

Se añadieron 1,59 ml de 3-metilbenzotriol a una suspensión de 2,51 g de N-[4-(metoximetil)fenil]-N-metil-2-nitro-benzenosulfonamida obtenida en la etapa 2 y 2,51 g de carbonato potásico en 10 ml de DMF y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo-agua y se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua dos veces, y posteriormente se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, seguido de secado sobre sulfato sódico anhidro. La solución

obtenida se filtró y se concentró, y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, se concentró y se secó a presión reducida, obteniendo de este modo 0,81 g del compuesto del título.

Etapa 4: Síntesis de 4-amino-7-(*terc*-butil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

Una solución de 59 mg de 4-(metoximetil)-N-metil-anilina, 48 µl de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 12 mg de complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)-diclorometano y 50 mg de 7-(*terc*-butil)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina mostrada en la etapa 3 del Ejemplo de referencia 5 en 1 ml de DMA, se agitó en una atmósfera de monóxido de carbono a 110 °C durante 1,5 horas. La solución de reacción se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (disolvente de desarrollo: cloroformo-metanol), se concentró y se purificó de nuevo por un sistema preparativo de fase inversa. Después de la concentración, el residuo resultante se suspendió y se lavó con hexano-acetato de etilo, se filtró y se secó a 60 °C a presión reducida, obteniendo de este modo 3,5 mg del compuesto del título.

Ejemplo comparativo 4: Síntesis de 7-(*terc*-butil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-4-(metilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

Etapa 1: Síntesis de 7-(*terc*-butil)-5-yodo-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

Se añadieron 400 mg de 7-(*terc*-butil)-4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina mostrada en la etapa 2 del Ejemplo de referencia 5 a 10 ml de una solución de metilamina en THF y la mezcla se agitó a 120 °C durante 12 horas en un reactor de microondas. La solución de reacción obtenida se concentró, y se purificó por cromatografía básica sobre gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano-acetato de etilo), seguido de concentración, obteniendo de este modo 400 mg del compuesto del título.

Etapa 2: Síntesis de 7-(*terc*-butil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-4-(metilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

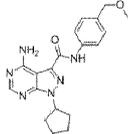
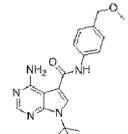
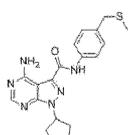
Se añadieron 7-(*terc*-butil)-5-yodo-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina obtenida en la etapa 1, 103 mg de 4-(metoximetil)anilina, 90 µl de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno y 24 mg de complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)-diclorometano a 1 ml de DMA y la mezcla se agitó en una atmósfera de monóxido de carbono a 110 °C durante 2 horas. La solución de reacción obtenida se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano-acetato de etilo), se concentró y se purificó de nuevo por cromatografía básica sobre gel de sílice, seguido de concentración, obteniendo de este modo 52 mg del compuesto del título.

Ejemplo comparativo 5: Síntesis de 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

De acuerdo con el procedimiento de síntesis del Ejemplo 1, usando ácido 4-amino-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico mostrado en el Ejemplo de referencia 12 en lugar de ácido 4-amino-1-ciclopentil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título (33 %).

Las Tablas 11 a 34 muestran las fórmulas estructurales y propiedades físicas de los compuestos obtenidos en los Ejemplos y Ejemplos comparativos.

Tabla 11

Comp. ej.	Fórmula estructural	Propiedades físicas
1		m/z [M+H] ⁺ 367,1 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,36 (1H, s), 8,51 (1H, s a), 8,24 (1H, s), 8,09 (1H, s a), 7,78 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,32 (2H, d, J = 8,5 Hz), 5,25-5,22 (1H, m), 4,38 (2H, s), 3,28 (3H, s), 2,15-2,11 (4H, m), 1,98-1,94 (2H, m), 1,74-1,69 (2H, m)
2		m/z [M+H] ⁺ 354,4 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,04 (1H, s), 8,34 (1H, s), 8,11 (1H, s), 7,65 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,3 Hz), 4,37 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,75 (9H, s)
3		m/z [M+H] ⁺ 383,9 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,35 (1H, s), 8,52 (1H, s a), 8,24 (1H, s), 8,09 (1H, s a), 7,75-7,72 (2H, m), 7,30 (2H, d, J = 8,5 Hz), 5,25-5,21 (1H, m), 3,68 (2H, s), 2,16-2,11 (4H, m), 1,96-1,91 (2H, m), 1,95 (3H, s), 1,71-1,67 (2H, m)

(continuación)

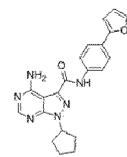
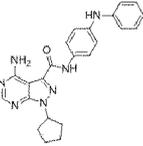
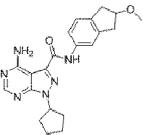
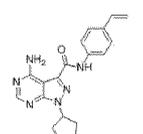
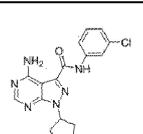
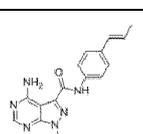
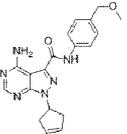
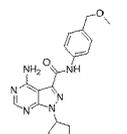
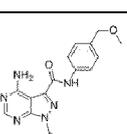
Comp. ej.	Fórmula estructural	Propiedades físicas
4		m/z [M+H] ⁺ 389,2 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,43 (1H, s), 8,50 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,10 (1H, s), 7,89-7,87 (2H, m), 7,73-7,69 (3H, m), 6,91 (1H, dd, J = 3,4, 0,7 Hz), 6,58 (1H, d, J = 3,4, 1,7 Hz), 5,26-5,20 (1H, m), 2,18-2,13 (4H, m), 1,98-1,90 (2H, m), 1,74-1,69 (2H, m)
5		m/z [M+H] ⁺ 414,3 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,23 (1H, s), 8,61 (1H, s), 8,24 (1H, s), 8,18 (1H, s), 8,06 (1H, s), 7,65-7,61 (2H, m), 7,24-7,19 (2H, m), 7,10-7,04 (4H, m), 6,81-6,77 (1H, m), 5,25-5,21 (1H, m), 2,14-2,10 (4H, m), 1,96-1,93 (2H, m), 1,71-1,67 (2H, m)
6		m/z [M+H] ⁺ 393,2 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,24 (1H, s), 8,54 (1H, s a), 8,24 (1H, s), 8,08 (1H, s a), 7,68 (1H, s), 7,51 (1H, dd, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,20 (1H, d, J = 8,0 Hz), 5,25-5,21 (1H, m), 4,22-4,18 (1H, m), 3,25 (3H, s), 3,14-3,05 (2H, m), 2,86 (2H, td, J = 15,5, 3,6 Hz), 2,16-2,10 (4H, m), 1,96-1,93 (2H, m), 1,71-1,69 (2H, m)
7		m/z [M+H] ⁺ 349,2 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,39 (1H, s), 8,50 (1H, s), 8,24 (1H, s), 8,10 (1H, s), 7,80 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,48 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,71 (1H, dd, J = 17,6, 11,0 Hz), 5,79 (1H, d, J = 17,8 Hz), 5,25-5,20 (2H, m), 2,15-2,13 (4H, m), 1,96-1,92 (2H, m), 1,71-1,68 (2H, m)
8		m/z [M+H] ⁺ 357,1 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,50 (1H, s), 8,40 (1H, s a), 8,25 (1H, s), 8,11 (1H, s a), 7,98 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,80-7,78 (1H, m), 7,41 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,22 (1H, dd, J = 7,7, 1,6 Hz), 5,26-5,22 (1H, m), 2,18-2,11 (4H, m), 1,98-1,95 (2H, m), 1,72-1,69 (2H, m)
9		m/z [M+H] ⁺ 363,3 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,34 (1H, s), 8,51 (1H, s), 8,24 (1H, s), 8,09 (1H, s), 7,74 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,37 (1H, m), 6,29-6,23 (1H, m), 5,25-5,21 (1H, m), 2,15-2,11 (4H, m), 1,96-1,93 (2H, m), 1,84 (3H, dd, J = 6,6, 1,2 Hz), 1,71-1,69 (2H, m)

Tabla 12

10		m/z [M+H] ⁺ 365,1 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,43 (1H, s), 8,51 (1H, s a), 8,25 (1H, s), 8,12 (1H, s a), 7,79-7,77 (2H, m), 7,31 (2H, d, J = 8,5 Hz), 5,82 (2H, s), 5,61-5,57 (1H, m), 4,38 (2H, s), 3,27 (3H, s), 2,99-2,86 (4H, m)
11		m/z [M+H] ⁺ 381,1 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,35-10,31 (1H, m), 8,52 (1H, s a), 8,23 (1H, s), 8,10 (1H, s a), 7,78-7,73 (2H, m), 7,31 (2H, d, J = 8,4 Hz), 5,37-5,19 (1H, m), 4,37 (2H, s), 3,26 (3H, s), 2,29-1,18 (7H, m), 1,13-1,02 (3H, m)
12		m/z [M+H] ⁺ 354,5 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,50 (1H, s), 8,51 (1H, s a), 8,24 (1H, s), 8,11 (1H, s a), 7,82-7,79 (2H, m), 7,33 (2H, d, J = 8,5 Hz), 5,36-5,34 (1H, m), 4,39 (2H, s), 3,28 (3H, s), 2,86-2,81 (2H, m), 2,46-2,38 (2H, m), 1,90-1,86 (2H, m)

(continuación)

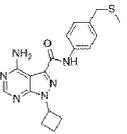
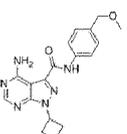
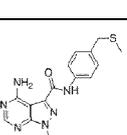
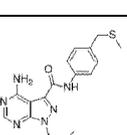
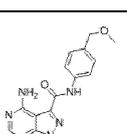
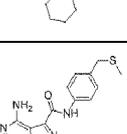
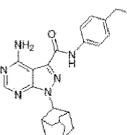
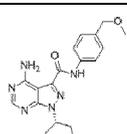
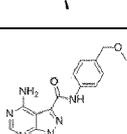
13		m/z [M+H] + 370,3 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,49 (1H, s), 8,52 (1H, s a), 8,24 (1H, s), 8,11 (1H, s a), 7,78-7,75 (2H, m), 7,31 (2H, d, J = 8,5Hz), 5,38-5,34 (1H, m), 3,68 (2H, s), 2,86-2,79 (2H, m), 2,46-2,39 (2H, m), 1,96 (3H, s), 1,91-1,86 (2H, m)
14		m/z [M+H] + 382,5 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,43 (1H, s), 8,49 (1H, s a), 8,24 (1H, s), 8,11 (1H, s a), 7,79 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,34 (2H, d, J = 8,3 Hz), 5,39-5,31 (1H, m), 4,39 (2H, s), 3,27 (3H, s), 2,67-2,62 (2H, m), 2,29-2,24 (2H, m), 1,28 (6H, s).
15		m/z [M+H] + 357,8 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,40 (1H, s), 8,53 (1H, s a), 8,24 (1H, s), 8,09 (1H, s a), 7,75 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,5 Hz), 5,10-5,07 (1H, m), 3,68 (2H, s), 1,95 (3H, s), 1,55 (6H, d, J = 6,6 Hz).
16		m/z [M+H] + 386,4 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,38 (1H, s), 8,56 (1H, s a), 8,23 (1H, s), 8,10 (1H, s a), 7,76 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,66-4,60 (1H, m), 3,68 (2H, s), 2,11-2,03 (2H, m), 1,95 (3H, s), 1,94-1,85 (2H, m), 0,67 (6H, t, J = 7,3 Hz).
17		m/z [M+H] + 381,1 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,38 (1H, s), 8,51 (1H, s a), 8,25 (1H, s), 8,07 (1H, s a), 7,80 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,32 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,73-4,68 (1H, m), 4,38 (2H, s), 3,29 (3H, s), 2,14-1,84 (6H, m), 1,76-1,69 (1H, m), 1,54-1,41 (2H, m), 1,33-1,22 (1H, m).
18		m/z [M+H] + 397,2 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,39 (1H, s), 8,53 (1H, s a), 8,24 (1H, s), 8,10 (1H, s a), 7,77-7,75 (2H, m), 7,30 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,73-4,67 (1H, m), 3,68 (2H, s), 2,09-1,86 (6H, m), 1,95 (3H, s), 1,73-1,70 (1H, m), 1,48-1,42 (2H, m), 1,28-1,22 (1H, m).

Tabla 13

19		m/z [M+H] + 433,5 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,21 (1H, s), 8,52 (1H, s a), 8,23 (1H, s), 8,08 (1H, s a), 7,73 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,88 (1H, s), 4,39 (2H, s), 3,28 (3H, s), 2,70 (2H, m), 2,34-2,31 (2H, m), 2,00-1,90 (6H, m), 1,78 (2H, s a), 1,61-1,58 (2H, m)
20		m/z [M+H] + 395,0 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,40 (1H, s), 8,52 (1H, s a), 8,24 (1H, s), 8,09 (1H, s a), 7,79 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,31 (2H, d, J = 8,3Hz), 4,70-4,64 (1H, m), 4,38 (2H, s), 3,28 (3H, s), 2,16-2,06 (2H, m), 1,95-1,92 (2H, m), 1,84-1,81 (2H, m), 1,49-1,48 (1H, m), 1,22-1,13 (2H, m), 0,93 (3H, d, J = 6,6 Hz).
21		m/z [M+H] + 359,1 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,47 (1H, s), 8,52 (1H, s a), 8,26 (1H, s), 8,16 (1H, s a), 7,79 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,5 Hz), 5,28-5,26 (1H, m), 5,05-4,73 (2H, m), 4,39 (2H, s), 3,28 (3H, s), 1,50 (3H, dd, J = 7,0, 1,3 Hz)

(continuación)

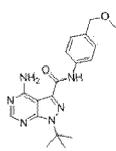
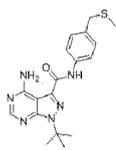
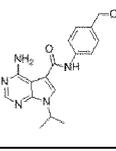
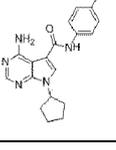
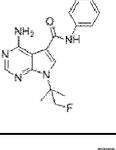
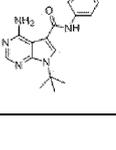
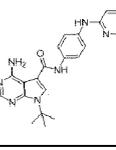
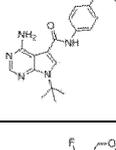
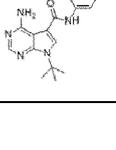
22		m/z [M+H] + 355,2 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: RMN 1H (DMSO-D6) δ ppm: 10,24 (1H, s), 8,52 (1H, s a), 8,22 (1H, s), 8,01 (1H, s a), 7,75 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,31 (2H, d, J = 8,4Hz), 4,37 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,77 (9H, s)
23		m/z [M+H] + 371,2 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,22 (1H, s), 8,52 (1H, s a), 8,22 (1H, s), 8,00 (1H, s a), 7,70 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,4Hz), 3,66 (2H, s), 3,30 (3H, s), 1,77 (9H, s)
24		m/z [M+H] + 341,3 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,02 (1H,s) 8,38 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,67 (2H,d, J = 8,4 Hz), 7,30 (2H,d, J = 8,4 Hz), 4,96-4,93 (1H, m), 4,36 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,48 (6H, d, J = 6,4 Hz)
25		m/z [M+H] + 366,3 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,01 (1H, s) 8,34 (1H, s), 8,11 (1H, s), 7,66 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,10-5,06 (1H, m), 4,37 (2H, s), 3,27 (3H, s), 2,18-2,14 (2H, m), 1,91-1,83 (4H, m), 1,73-1,71 (2H, m)
26		m/z [M+H] + 373,5 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,10 (1H, s), 8,34 (1H, s), 8,11 (1H, s), 7,66 (2H,d, J = 8,4 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,02 (2H, d, J = 47,3Hz), 4,36 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,74 (6H, s)
27		m/z [M+H] + 352,2 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9,98 (s, 1H) 8,32 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 2,53-2,49 (m, 2H), 1,74 (s, 9H), 1,59-1,53 (m, 2H), 0,87 (t, J = 7,3 Hz, 3H),

Tabla 14

28		m/z [M+H] + 402,2 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9,96 (1H, s), 9,01 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,17-8,12 (4H, m), 7,66 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,56-7,51 (3H, m), 6,80 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,70 (1H, td, J = 5,0, 2,4 Hz), 1,74 (9H, s)
29		m/z [M+H] + 370,3 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,05 (1H, s), 8,34 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,61 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,5 Hz), 3,67 (2H, s), 1,95 (3H, s), 1,74 (9H, s).
30		m/z [M+H] + 372,3 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,19 (1H, s), 8,34 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,65 (1H, J = 12,7, 2,0 Hz), 7,46-7,37 (2H, m), 4,40 (2H, s), 3,28 (3H, s), 1,74 (9H, s).

(continuación)

31		m/z [M+H] + 388,1 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,15 (1H, s), 8,35 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,86 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,65 (1H, J = 8,4, 2,1 Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,3 Hz), 4,44 (2H, s), 3,33 (3H, s), 1,74 (9H, s).
32		m/z [M+H] + 368,3 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9,97 (1H, s), 8,34 (1H, s), 8,11 (1H, s), 7,50-7,49 (2H, m), 7,26-7,23 (1H, m), 4,36 (2H, s), 3,28 (3H, s), 2,27 (3H, s), 1,74 (9H, s)
33		m/z [M+H] + 384,3 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9,56 (1H, s), 8,36 (1H, s), 8,10 (1H, s), 7,44 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,03 (1H, d, J = 1,2 Hz), 6,90 (1H, J = 8,2, 1,1 Hz), 4,40 (2H, s), 3,81 (3H, s), 3,30 (3H, s), 1,73 (9H, s)
34		m/z [M+H] + 334,1 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,16 (1H, s) 8,36 (1H, s) 8,13 (1H, s) 7,82-7,67 (2H, m) 7,53-7,43 (2H, m) 4,13 (1H, s) 1,76 (9H, s)
35		m/z [M+H] + 357,2 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,06 (1H, s) 8,35 (1H, s) 8,12 (1H, s) 7,74 - 7,57 (2H, m) 7,31 (2H, d, J = 8,5 4 Hz) 4,37 (2H, s) 1,75 (9H, s)
36		m/z [M+H] + 353,4 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10,01 (1H, s), 8,29 (1H, s), 8,14 (1H, s), 7,69 (2H, d, J = 8,4 Hz) 7,29 (2H, d, J = 8,8 Hz), 4,36 (2H, s), 3,27 (3H, s) 1,56 (3H, s), 1,16 (2H, m), 1,01 (2H, m)

Tabla 15

37		m/z [M+H] + 368,9 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,01 (1H, s), 8,29 (1H, s), 8,14 (1H, s), 7,62 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,5 Hz), 3,66 (2H, s), 1,94 (3H, s), 1,55 (3H, s), 1,16 (2H, m), 1,01 (2H, m)
38		m/z [M+H] + 369,3 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,05 (1H, s), 8,30 (1H, s), 8,09 (1H, s), (27,65 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,36 (2H, s), 3,27 (3H, s), 2,23 (2H, c, J = 7,4 Hz), 1,70 (6H, t, J = 7,9 Hz), 0,56 (3H, t, J = 7,4 Hz).
39		m/z [M+H] + 367,2 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,02 (1H, s), 8,23 (1H, s), 8,08 (1H, s), 7,66 (2H, d, J = 8,5Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,3 Hz), 4,36 (2H, s), 3,27 (3H, s), 2,72-2,64 (2H, m), 2,40-2,35 (2H, m), 2,07-2,00 (1H, m), 1,90-1,88 (1H, m), 1,67 (3H, s)

(continuación)

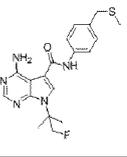
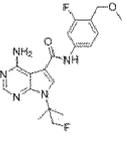
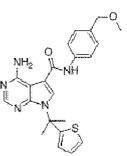
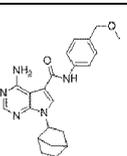
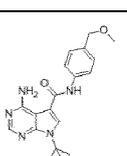
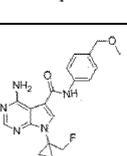
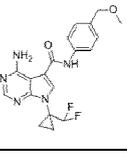
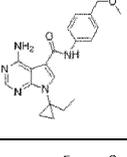
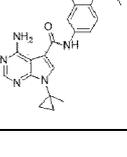
40		m/z [M+H] + 388,3 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,09 (1H, s), 8,33 (1H, H, s), 8,11 (1H, s), 7,63-7,61 (2H, m), 7,28 (2H, d, J = 8,4Hz), 5,02 (2H, d, J = 47,3 Hz), 3,66 (2H, s), 1,95 (3H, s), 1,74 (6H, s a)
41		m/z [M+H] + 390,1 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,24 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,67-7,64 (1H, m), 7,47-7,37 (2H, m), 5,02 (2H, d, J = 47,1 Hz), 4,40 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,74 (6H, s)
42		m/z [M+H] + 422,2 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,14 (1H, s), 8,46 (1H, s), 7,98 (1H, s), 7,67-7,65 (2H, m), 7,34-7,30 (3H, m), 6,92-6,90 (2H, m), 4,37 (2H, s), 3,27 (3H, s), 2,19 (6H, s)
43		m/z [M+H] + 393,5 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,01 (1H, s), 8,41 (1H, s), 8,11 (1H, s), 7,66-7,63 (2H, m), 7,30 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,67-4,64 (1H, m), 4,37 (2H, s), 3,27 (3H, s), 2,45 (1H, m), 2,36 (1H, m), 2,02-1,96 (1H, m), 1,86-1,83 (1H, m), 1,78-1,76 (1H, m), 1,61-1,54 (2H, m), 1,39-1,37 (1H, m), 1,30-1,28 (2H, m)
44		m/z [M+H] + 364,0 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,06 (1H, s), 8,22 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,66 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,37 (2H, s), 3,27 (3H, s), 2,70 (1H, s), 2,41 (6H, s)
45		m/z [M+H] + 370,3 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,07 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,15 (1H, s), 7,67 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,71-4,59 (2H, m), 4,36 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,32 (4H, m)

Tabla 16

46		m/z [M+H] + 388,1 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,11 (1H, s), 8,34 (1H, s), 8,14 (1H, s), 7,68 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,29-6,01 (1H, m), 4,36 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,51-1,45 (4H, m)
47		m/z [M+H] + 366,3 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,01 (1H, s), 8,29 (1H, s), 8,14 (1H, s), 7,67 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,29 (2H, d, J = 5 Hz), 4,36 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,84-1,80 (2H, m), 1,13-1,11 (2H, m), 1,03-1,02 (2H, m), 0,78 (3H, t, J = 7,3 Hz)
48		m/z [M+H] + 370,1 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,16 (1H, s), 8,29 (1H, s), 8,14 (1H, s), 7,66 (1H, dd, J = 12,6, 1,8 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 8,4, 1,8 Hz), 7,38 (1H, t, J = 8,3 Hz), 4,39 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,55 (3H, s), 1,18-1,16 (2H, m), 1,03-1,00 (2H, m)

(continuación)

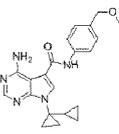
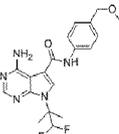
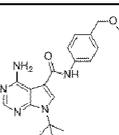
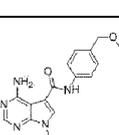
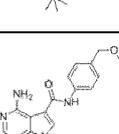
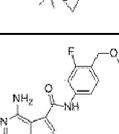
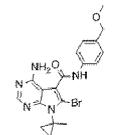
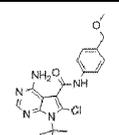
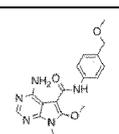
49		m/z [M+H] + 378,2 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,00 (1H, s), 8,28 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,66 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,36 (2H, s), 3,26 (3H, s), 1,55 (1H, m), 1,11-1,08 (2H, m), 0,98-0,95 (2H, m), 0,40-0,37 (2H, m), 0,34-0,31 (2H, m)
50		m/z [M+H] + 390,2 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,12 (1H, s), 8,37 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,65 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,31 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,19-6,91 (1H, m), 4,37 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,80 (6H, s)
51		m/z [M+H] + 382,2 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,04 (1H, s), 8,31 (1H, s), 8,07 (1H, s), 7,65 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,36 (2H, s), 3,27 (3H, s), 3,23-3,17 (1H, m), 1,67 (6H, s), 0,70 (6H, d, J = 6,8 Hz)
52		m/z [M+H] + 396,2 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,01 (1H, s), 8,39 (1H, s), 8,05 (1H, s), 7,64 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,36 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,85 (6H, s), 0,91 (9H, s)
53		m/z [M+H] + 380,2 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,08 (1H, s), 8,41 (1H, s), 8,10 (1H, s), 7,64 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,3 Hz), 4,36 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,86-1,81 (1H, m), 1,62 (6H, s), 0,56-0,47 (4H, m)
54		m/z [M+H] + 398,2 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,21 (1H, s), 8,41 (1H, s), 8,11 (1H, s), 7,65 (1H, dd, J = 12,6, 1,8 Hz), 7,46-7,37 (2H, m), 4,40 (2H, s), 3,28 (3H, s), 1,84 (1H, m), 1,63 (6H, s), 0,55-0,49 (4H, m)

Tabla 17

55		m/z [M+H] + 432,0 RMN 1H (400 MHz, CDCl3) δ ppm: 8,51 (1H, s) 8,34 (1H, s) 7,62 (2H, d, J = 8,29 Hz) 7,3 (2H, d, J = 8,29 Hz) 4,47 (2H, s) 3,40 (3H, s) 1,61 (3H, s) 1,38-1,10 (4H, m)
56		m/z [M+H] + 386,1 RMN 1H (400 MHz, CDCl3) δ ppm: 8,50 (1H, s) 8,35 (1H, s) 7,56 - 7,66 (2H, m) 7,38 (2H, d, J = 8,29 Hz) 4,47 (2H, s) 3,40 (3H, s) 1,60 (3H, s) 1,51-1,14 (4H, m)
57		m/z [M+H] + 382,2 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9,62 (1H, s) 8,15 (1H, s) 7,68 (2H, d, J = 8,29 Hz) 7,53 (2H, s a) 7,30 (2H, d, J = 8,29 Hz) 4,38 (2H, s) 4,15 (3H, s) 3,28 (3H, s) 1,57 (3H, s) 1,24-1,13 (2H, m) 1,13-1,00 (2H, m)

(continuación)

58		m/z [M+H] + 377,2 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10,79 (1H, s) 8,32 (1H, s) 7,66 (2H, d, J = 8,54 Hz) 7,59 (2H, s a) 7,36 (2H, d, J = 8,54 Hz) 4,40 (2H, s) 3,29 (3H, s) 1,58 (3H, s) 1,40-1,27 (2H, m) 1,25-1,12 (2 H, m)
59		m/z [M+H] + 448,0 RMN 1H (400 MHz, CDCl3) δ ppm: 8,48 (1H, s) 8,34 (1H, s) 7,59 (2H, d, J = 8,54 Hz) 7,35 (2H, d, J = 8,29 Hz) 7,05 (2H, s a) 3,69 (2H, s) 2,02 (3H, s) 1,60 (3H, s) 1,38 - 1,12 (4H, m)
60		m/z [M+H] + 368,2 RMN 1H (400 MHz, CDCl3) δ ppm: 8,26 (1H, s) 7,58 (2H, d a, J = 7,80 Hz) 7,45 (1H, s) 7,37 (2H, d a, J = 7,80 Hz) 6,12 (2H, s a) 4,46 (2H, s) 3,40 (3H, s) 2,83 (3H, s) 1,93 (9H, s)
61		m/z [M+H] + 429,1 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9,28 (1H, s) 8,74-8,69 (1H, m) 8,66-8,61 (1H, m) 8,26 (1H, s) 8,05-7,96 (1H, m) 7,58-7,50 (1H, m) 7,27-7,13 (6H, m) 4,30 (2H, s) 3,23 (3H, s) 1,66 (3H, s) 0,92-0,63 (4H, m)
62		m/z [M+H] + 366,2 RMN 1H (400 MHz, CDCl3) δ ppm: 8,35 (1H, s) 7,56 (2H, d, J = 8,54 Hz) 7,45 (1H, s a) 7,37 (2H, d, J = 8,29 Hz) 6,56 (2H, s a) 4,46 (2H, s) 3,40 (3H, s) 2,84 (3H, s) 1,56 (3H, s) 1,33 1,12 (4H, m)
63		m/z [M+H] + 392,3 RMN 1H (400 MHz, CDCl3) δ ppm: 8,36 (1H, s) 8,12 (1H, s) 7,62 (2H, d a, J = 8,05 Hz) 7,38 (2H, d, J = 8,54 Hz) 4,46 (2H, s) 3,41 (3H, s) 2,14-2,05 (1H, m) 1,65 (3H, s) 1,39-1,00 (8H, m)

Tabla 18

64		m/z [M+H] + 394,1 RMN 1H (400 MHz, CDCl3) δ ppm: 9,77 (1H, s) 8,44 (1H, s) 7,69-7,64 (2H, m) 7,38-7,33 (2H, m) 7,07-7,03 (2H, m) 4,46 (2H, s) 3,39 (3H, s) 2,82 (3H, s) 1,90 (3H, s) 1,18-1,05 (4H, m)
65		m/z [M+H] + 378,3 RMN 1H (400 MHz, CDCl3) δ ppm: 3,36 (1H, s) 8,02 (1H, s) 7,53 (2H, d, J = 8,54 Hz) 7,38-7,33 (2H, m) 7,19-7,08 (1H, m) 6,00-5,89 (2H, m) 4,45 (2H, s) 3,40 (3H, s) 1,59 (3H, s) 1,32-1,08 (4 H, m)
66		m/z [M+H] + 353,2 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,06 (1H, s), 8,52 (1H, s), 8,11 (1H, s), 7,68 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,31 (2H, d, J = 8,5 Hz), 5,18 (1H, m), 4,37 (2H, s), 3,28 (3H, s), 2,50-2,45 (4H, m), 1,90-1,86 (2H, m)

(continuación)

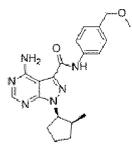
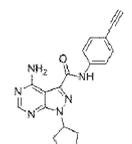
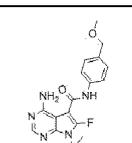
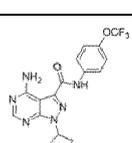
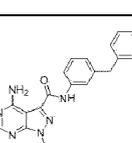
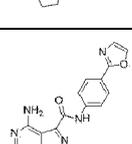
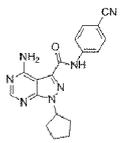
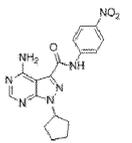
67		m/z [M+H] + 381,4 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,22 (1H, s), 8,51 (1H, s a), 8,24 (1H, s), 8,07 (1H, s a), 7,76 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,30 (2H, m), 5,30-5,27 (1H, m), 4,39 (2H, s), 3,28 (3H, s), 2,36-1,22 (7H, m), 0,47 (2H, d, J = 6,8 Hz)
68		m/z [M+H] + 347,3 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,48 (1H, s), 8,42 (1H, s a), 8,24 (1H, s), 8,08 (1H, s a), 7,86-7,83 (2H, m), 7,58 (1H, m), 7,50-7,47 (2H, m), 5,25-5,21 (1H, m), 2,14-2,07 (4H, m), 1,96-1,92 (2H, m), 1,71-1,68 (2H, m)
69		m/z [M+H] + 370,3 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9,94 (1H, s), 8,19 (1H, s), 7,71-7,53 (2H, m), 7,44 (2H, s a), 7,31 (2H, d, J = 8,54 Hz), 4,38 (2H, s), 3,28 (3H, s), 1,52 (3H, s), 1,31-1,13 (2H, m), 1,12-1,03 (2H, m)
70		m/z [M+H] + 407,4 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,54 (1H, s), 8,44 (1H, s a), 8,24 (1H, s), 8,08 (1H, s a), 7,93-7,89 (2H, m), 7,38 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,27-5,19 (1H, m), 2,18-2,11 (4H, m), 1,99-1,89 (2H, m), 1,74-1,68 (2H, m)
71		m/z [M+H] + 413,2 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,28 (1H, s), 8,48 (1H, s a), 8,23 (1H, s), 8,04 (1H, s a), 7,65-7,54 (3H, m), 7,31-7,23 (4H, m), 7,20-7,15 (1H, m), 7,04-7,02 (1H, m), 5,24-5,20 (1H, m), 3,94 (2H, s), 2,14-2,09 (4H, m), 1,95 - 1,91 (2H, m), 1,71-1,68 (2H, m)
72		m/z [M+H] + 390,1 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,57 (1H, s), 8,42 (1H, s a), 8,25 (1H, s), 8,19 (1H, d, J = 1,0 Hz), 8,10 (1H, s a), 8,00 (4H, m), 7,36 (1H, d, J = 0,7 Hz), 5,28-5,20 (1H, m), 2,17-2,12 (4H, m), 1,99-1,92 (2H, m), 1,72-1,68 (2H, m)

Tabla 19

73		m/z [M+H] + 348,3 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,69 (1H, s), 8,31 (1H, s a), 8,25 (1H, s), 8,11 (1H, s a), 8,06-8,03 (2H, m), 7,86-7,83 (2H, m), 5,27-5,20 (1H, m), 2,19-2,10 (4H, m), 1,98-1,89 (2H, m), 1,75-1,69 (2H, m).
74		m/z [M+H] + 368,2 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,85 (1H, s), 8,29-8,25 (4H, m), 8,18-8,13 (3H, m), 5,27-5,23 (1H, m), 2,20-2,11 (4H, m), 1,99-1,94 (2H, m), 1,73-1,69 (2H, m)

(continuación)

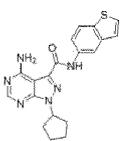
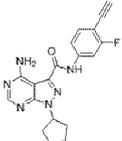
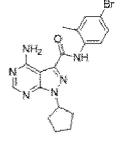
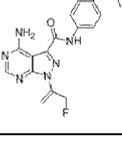
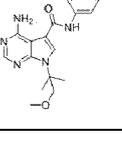
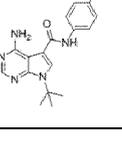
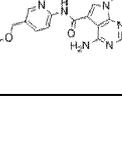
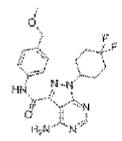
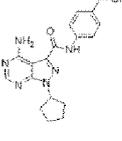
75		m/z [M+H] + 379,2 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,46 (1H, s), 8,56 (1H, s a), 8,39 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,24 (1H, s), 8,07 (1H, s a), 7,99 (1H, d, J = 8,8Hz), 7,78 (1H, d, J = 5,6Hz), 7,75-7,72 (1H, m), 7,48-7,46 (1H, m), 5,28-5,21 (1H, m), 2,20-2,07 (4H, m), 2,00-1,91 (2H, m), 1,75-1,65 (2H, m)
76		m/z [M+H] + 365,2 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,75 (1H, s), 8,45 (1H, s a), 8,37 (1H, s), 8,24 (1H, s a), 8,01 (1H, dd, J = 12,2, 2,0 Hz), 7,83 (1H, dd, J = 8,5, 2,2 Hz), 7,75-7,65 (1H, m), 5,39-5,32 (1H, m), 4,57 (1H, s), 2,31-2,19 (4H, m), 2,10-2,02 (2H, m), 1,87-1,77 (2H, m)
77		m/z [M+H] + 417,0 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,06 (1H, s), 8,46 (1H, s a), 8,24 (1H, s), 8,05 (1H, s a), 7,53-7,41 (3H, m), 5,26-5,23 (1H, m), 2,26 (3H, s), 2,14-2,09 (4H, m), 1,95-1,93 (2H, m), 1,72-1,66 (2H, m)
78		m/z [M+H] + 357,1 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,55 (1H, s), 8,62 (1H, s a), 8,34 (1H, s), 8,29 (1H, s a), 7,78 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,34 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,38 (1H, s), 5,74 (1H, s), 5,65 (1H, d, J = 2,2 Hz), 5,62 (1H, s), 4,39 (2H, s), 3,29 (3H, s)
79		m/z [M+H] + 347,3 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,08 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,09 (1H, s), 7,65 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,36 (2H, s), 3,94 (2H, s), 3,27 (3H, s), 3,13 (3H, s), 1,70 (6H, s)
80		m/z [M+H] + 376,2 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,10 (1H, s), 8,35 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,93 (1H, s a), 7,78 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,73-7,70 (2H, m), 7,68 (1H, s a), 6,67 (1H, m), 1,75 (9H, s)
81		m/z [M+H] + 355,1 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,83 (1H, s), 8,64 (1H, s), 8,34 (1H, d, J = 2,20 Hz), 8,14 (1H, d, J = 8,54 Hz), 8,12 (1H, s), 7,77 (1H, dd, J = 8,66, 2,56 Hz), 4,41 (2H, s), 3,30 (3H, s), 1,73 (9H, s)

Tabla 20

82		m/z [M+H] + 417,4 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,44 (1H, s), 8,52 (1H, s a), 8,24 (1H, s), 8,11 (1H, s a), 7,76 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,4 Hz), 5,01-4,91 (1H, m), 4,37 (2H, s), 3,26 (3H, s), 2,39-1,98 (8H, m).
83		m/z [M+H] + 353,1 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,29 (1H, s), 8,52 (1H, s a), 8,24 (1H, s), 8,06 (1H, s a), 7,74 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,32 (2H, d, J = 8,5 Hz), 5,28-5,15 (2H, m), 4,48 (2H, d, J = 5,6 Hz), 2,18-2,09 (4H, m), 1,99-1,90 (2H, m), 1,73-1,66 (2H, m).

(continuación)

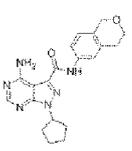
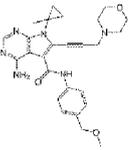
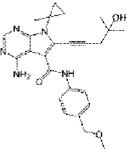
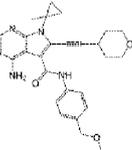
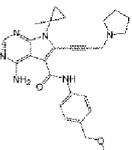
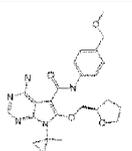
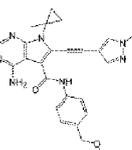
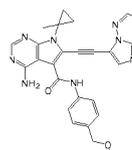
84		m/z [M+H] + 379,1 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,22 (1H, s), 8,49 (1H, s a), 8,22 (1H, s), 8,04 (1H, s a), 7,61-7,58 (1H, m), 7,57-7,53 (1H, m), 7,02 (1H, d, J = 8,1 Hz), 5,26-5,17 (1H, m), 4,64 (2H, s), 3,88-3,84 (2H, m), 2,80-2,76 (2H, m), 2,15-2,08 (4H, m), 1,98-1,89 (2H, m), 1,73-1,61 (2H, m).
85		m/z [M+H] + 475,3 RMN 1H (400 MHz, CDCl3) δ ppm: 9,28 (1H, s), 8,37 (1H, s), 7,64 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,4 Hz), 4,46 (2H, s), 3,78 (2H, s), 3,74-3,73 (4H, m), 3,38 (3H, s), 2,70-2,68 (4H, m), 1,62 (3H, s), 1,39-1,36 (2H, m), 1,16-1,14 (2H, m).
86		m/z [M+H] + 448,4 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9,92 (1H, s), 8,16 (1H, s), 7,66 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,4 Hz), 4,76 (1H, s), 4,35 (2H, s), 3,26 (3H, s), 2,72 (2H, s), 1,49 (3H, s), 1,23 (6H, s), 1,23-1,04 (4H, m).
87		m/z [M+H] + 460,4 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9,96 (1H, s), 8,17 (1H, s), 7,65 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,56 (2H, s a), 7,28 (2H, d, J = 8,4 Hz), 4,34 (2H, s), 3,78-3,76 (2H, m), 3,44-3,42 (2H, m), 3,25 (3H, s), 3,12-3,08 (1H, m), 1,85-1,83 (2H, m), 1,64-1,62 (2H, m), 1,49 (3H, s), 1,24-1,22 (2H, m), 1,07-1,05 (2H, m).
88		m/z [M+H] + 459,2 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,02 (1H, s), 8,16 (1H, s), 7,64 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,53 (2H, s), 7,28 (2H, d, J = 8,4 Hz), 4,35 (2H, s), 3,80 (2H, s), 3,24 (3H, s), 2,56-2,54 (4H, m), 1,58-1,55 (4H, m), 1,49 (3H, s), 1,24-1,23 (2H, m), 1,07-1,05 (2H, m).
89		m/z [M+H] + 452,3 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9,61 (1H, s), 8,11 (1H, s), 7,62 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,4 Hz), 4,51 (1H, dd, J = 9,7, 2,4 Hz), 4,34 (2H, s), 4,30 (1H, td, J = 7,2, 2,4 Hz), 4,23 (1H, dd, J = 9,5, 7,7 Hz), 3,76-3,64 (2H, m), 3,25 (3H, s), 2,07-1,96 (1H, m), 1,89-1,78 (2H, m), 1,71-1,68 (1H, m).
90		m/z [M+H] + 456,1 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,11 (1H, s), 8,22 (1H, s a), 8,17 (1H, s), 7,72-7,63 (5H, m), 7,31 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,36 (2H, s), 3,88 (3H, s), 3,27 (3H, s), 1,53 (3H, s), 1,29 (2H, m), 1,13 (2H, m).

Tabla 21

91		m/z [M+H] + 493,5 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,20 (1H, s), 8,47 (1H, dd, J = 4,4, 1,5 Hz), 8,28 - 8,26 (1H, m), 8,23 (2H, s a), 7,73 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,68 (2H, m), 7,39-7,36 (1H, m), 7,32 (2H, d, J = 8,8 Hz), 4,38 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,60 (3H, s), 1,36 (2H, m), 1,20 (2H, m).
----	---	--

ES 2 775 751 T3

(continuación)

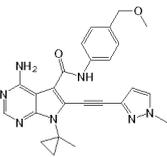
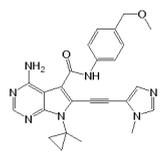
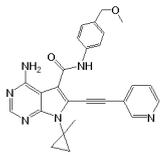
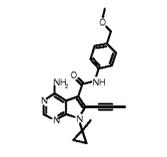
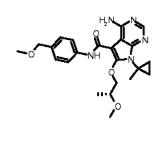
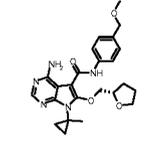
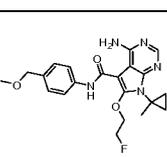
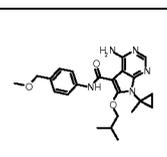
92		m/z [M+H] ⁺ 456,2 RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,19 (1H, s), 8,22 (1H, s), 7,83 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,74 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,64 (2H, s a), 7,30 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,53 (1H, d, J = 2,2 Hz), 4,36 (2H, s), 3,90 (3H, s), 3,27 (3H, s), 1,54 (3H, s), 1,31 (2H, m), 1,13 (2H, m)
93		m/z [M+H] ⁺ 456,4 RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,28 (1H, s), 8,22 (1H, s), 7,84 (1H, s a), 7,67 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,52 (2H, s a), 7,37-7,29 (3H, m), 4,36 (2H, s), 3,61 (3H, s), 3,27 (3H, s), 1,56 (3H, s), 1,31 (2H, m), 1,16 (2H, m)
94		m/z [M+H] ⁺ 453,1 RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,31 (1H, s), 8,95-8,62 (2H, m), 8,26 (1H, s), 7,92 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,71 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,60-7,49 (3H, m), 7,30 (2H, d, J = 8,4 Hz), 4,35 (2H, s), 3,26 (3H, s), 1,56 (3H, s), 1,33-1,31 (2H, m), 1,19-1,17 (2H, m)
95		m/z [M+H] ⁺ 390,4 RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9,96 (1H, s), 8,17 (1H, s), 7,67 (2H, d, J=8,43 Hz), 7,51 - 7,76 (2H, m), 7,30 (2H, d, J=8,43 Hz), 4,37 (2H, s), 3,27 (3H, s), 2,30 (3H, s), 1,49 (3H, s), 1,18 - 1,30 (2H, m), 1,04 - 1,14 (2H, m)
96		m/z [M+H] ⁺ 440,5 RMN ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm: 9,35 (1H, s), 8,34 (1H, s), 7,63 (2H, d, J=782 Hz), 7,33 (2H, d, J=8,43 Hz), 4,44 (2H, s), 4,42 (1H, d, J=2,57 Hz), 4,32 - 4,38 (1H, m), 3,78 - 3,85 (1H, m), 3,39 (3H, s), 3,30 (3H, s), 1,71 (3H, s), 1,34 - 1,43 (4H, m) 1,24 - 1,32 (1H, m), 1,05 - 1,17 (2H, m)
97		m/z [M+H] ⁺ 452,5 RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9,62 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,63 (2H, d, J=8,43 Hz), 7,28 (2H, d, J=8,43 Hz), 4,52 (1H, dd, J=9,71,2,38 Hz), 4,35 (2H, s), 4,28 - 4,34 (1H, m), 4,20 - 4,27 (1H, m), 3,65 - 3,76 (2H, m), 3,26 (3H, s), 1,96 - 2,07 (1H, m), 1,78 - 1,90 (2H, m), 1,66 - 1,76 (1H, m), 1,59 (3H, s), 1,20 - 1,27 (1H, m), 1,01 - 1,17 (3H, m)
98		m/z [M+H] ⁺ 414,2 RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9,53 (1H, s), 8,14 (1H, s), 7,62 (2H, d, J=8,43 Hz), 7,27 (2H, d, J= 8,40 Hz), 4,89 - 4,93 (1H, m), 4,76 - 4,81 (1H, m), 4,64 - 4,68 (1H, m), 4,56 - 4,60 (1H, m), 4,35 (2H, s), 3,26 (3H, s), 1,57 (3H, s), 1,17 - 1,23 (2H, m), 1,01 - 1,08 (2H, m)
99		m/z [M+H] ⁺ 424,3 RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9,63 (1H, s), 8,13 (1H, s), 7,63 (2H, d, J=8,43 Hz), 7,40 (2H, s a), 7,28 (2H, d, J=8,80 Hz), 4,35 (2H, s), 4,05 (2H, d, J=6,23 Hz), 3,26 (3H, s), 2,10 (1H, dt, J=13,11,6,46 Hz), 1,55 (3H, s), 1,15 - 1,21 (2H, m), 1,02 - 1,06 (2H, m), 1,00 (6H, d, J=6,60 Hz)

Tabla 22

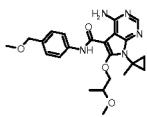
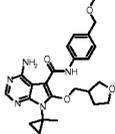
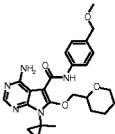
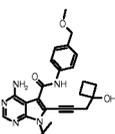
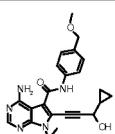
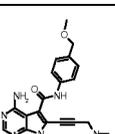
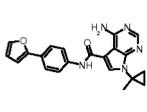
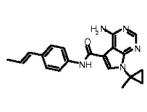
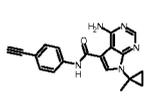
100		m/z [M+H] ⁺ 440,5 RMN ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm: 9,35 (1 H, s) 8,34 (1 H, s) 7,63 (2 H, d, J= 8,43 Hz) 7,33 (2 H, d, J= 8,43 Hz) 4,44 (2 H, s) 4,42 (1 H, d, J= 2,57 Hz) 4,32 - 4,38 (1 H, m) 3,78 - 3,85 (1 H, m) 3,39 (3 H, s) 3,30 (3 H, s) 1,70 (3 H, s) 1,34 - 1,43 (4 H, m) 1,22 - 1,33 (1 H, m) 1,05 - 1,17 (2 H, m)
101		m/z [M+H] ⁺ 452,4 RMN ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm: 8,75 (1 H, s) 8,34 (1 H, s) 7,57 (2 H, d, J= 8,43 Hz) 7,35 (2 H, d, J= 8,43 Hz) 4,44 (2 H, s) 4,26 - 4,37 (2 H, m) 3,91 - 3,97 (2 H, m) 3,76 - 3,85 (2 H, m) 3,39 (3 H, s) 2,81 - 2,91 (1H,m) 2,14 - 2,24 (1H,m) 1,72 - 1,83 (1H, m) 1,69 (3H,s) 1,27 - 1,36 (2H,m) 1,10 - 1,17 (2H,m)
102		m/z [M+H] ⁺ 466,5 RMN ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm: 9,41 (1H, s) 8,33 (1H, s) 7,61 (2H, d, J= 8,43 Hz) 7,29 - 7,35 (2H, m) 4,42 - 4,46 (3H,m) 4,30 (1H, dd, J= 9,90, 7,33 Hz) 3,88 (1 H, dd, J= 11,36, 2,93 Hz) 3,76 - 3,83 (1 H, m) 3,39 - 3,47 (1H, m) 3,39 (3H, s) 1,70 (3H, s) 1,51 - 1,61 (6 H, m) 1,24 - 1,38 (2 H, m) 1,06 - 1,13 (2H,m)
103		m/z [M+H] ⁺ 460,4 RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,89 (1H, s) 8,17 (1H, s) 7,68 (2 H, d, J= 8,43 Hz) 7,29 (2 H, d, J= 8,43 Hz) 5,40 (1 H, s) 4,36 (2H,s) 3,26 (3H, s) 2,89 (2 H, s) 1,98 - 2,13 (4 H, m) 1,52 - 1,69 (2 H, m) 1,49 (3 H, s) 1,22 - 1,27 (2 H, m) 1,05 - 1,11 (2 H, m)
104		m/z [M+H] ⁺ 446,4 RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,90 (1 H, s) 8,19 (1 H, s) 7,67 - 7,72 (2 H, m) 7,29 (2 H, d, J= 8,43 Hz) 5,78 (1 H, d, J= 6,23 Hz) 4,36 (2 H, s) 4,28 - 4,34 (1 H, m) 3,26 (3 H, s) 1,50 (3 H, s) 1,20 - 1,29 (3 H, m) 1,01 - 1,17 (2H, m) 0,28 - 0,50 (4H, m)
105		m/z [M+H] ⁺ 473,4 RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,09 (1H, s) 8,20 (1H, s) 7,68 (2H, d, J= 8,54 Hz) 7,55 (2H, s) 7,31 (2 H, d, J= 8,54 Hz) 4,37 (2H, s) 3,68 (2H,s) 3,26 (3H, s) 2,45 - 2,48 (4H, m) 1,53 (3H,s) 1,36 - 1,46 (4H, m) 1,20 - 1,29 (4H, m) 1,06 - 1,13 (2H, m)
106		m/z [M+H] ⁺ 374,3 RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,06 (1 H, s) 8,30 (1 H, s) 8,13 (1 H, s) 7,74 - 7,78 (2 H, m) 7,70 - 7,72 (1 H, m) 7,66 - 7,70 (2 H, m) 6,86 (1 H, d, J= 3,30 Hz) 6,57 (1 H, dd, J= 3,30, 1,83 Hz) 1,56 (3 H, s) 1,15 - 1,22 (2H, m) 1,00 - 1,04 (2H, m)
107		m/z [M+H] ⁺ 348,4 RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 9,93 - 10,01 (1H, m) 8,27 (1H, s) 8,11 - 8,14 (1 H, m) 7,62 (2 H, d, J= 8,43 Hz) 7,35 (2H, d, J= 8,43 Hz) 6,32 - 6,41 (1H, m) 6,16 - 6,28 (1H, m) 1,83 (3H, d, J= 6,60 Hz) 1,55 (3 H, s) 1,12 - 1,19 (2H, m) 0,98 - 1,03 (2H, m)
108		m/z [M+H] ⁺ 332,4 RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 10,11 (1 H, s) 8,29 (1 H, s) 8,13 (1 H, s) 7,72 (2 H, d, J= 8,80 Hz) 7,45 (2 H, d, J= 8,80 Hz) 4,10 (1 H, s) 1,55 (3 H, s) 1,14 - 1,22 (2 H, m) 0,99 - 1,06 (2 H, m)

Tabla 23

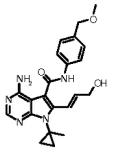
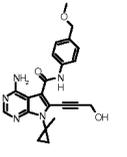
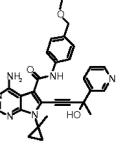
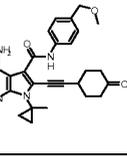
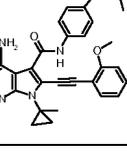
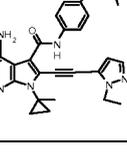
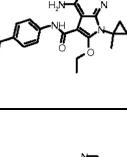
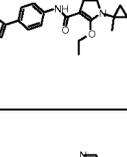
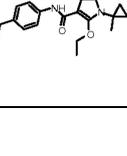
109		m/z [M+H] ⁺ 408,3 RMN ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm: 8,34 (1 H, s) 8,06 (1 H, s) 7,56 (2 H, d, J= 8,29 Hz) 7,34 (2H, d, J= 8,54 Hz) 7,09 (1 H, dt J= 16,28, 1,98 Hz) 6,49 (1 H, dt J= 16,22, 4,45 Hz) 4,46 - 4,50 (2 H, m) 4,44 (2 H, s) 3,40 (3 H, s) 1,58 (3 H, s) 1,19 - 1,37 (2 H, m) 1,07 - 1,18 (2 H, m)
110		m/z [M+H] ⁺ 406,1 RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9,94 (1 H, s) 8,18 (1 H, s) 7,70 (2 H, d, J=8,43 Hz) 7,30 (2 H, d, J=8,43 Hz) 5,61 (1 H, t J=5,87 Hz) 4,51 (2 H, d, J=5,87 Hz) 4,36 (2 H, s) 3,26 (3 H, s) 1,50 (3 H, s) 1,17-1,29 (2H, m) 1,06 - 1,16 (2H, m)
111		m/z [M+H] ⁺ 497,2 RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,02 (1H, s) 8,89 (1H, d, J= 2,20 Hz) 8,39 - 8,51 (2H, m) 8,19 (1 H, s) 8,00 (1H, dt, J= 7,97, 1,88 Hz) 7,54 - 7,68 (4 H, m) 7,21 - 7,31 (3 H, m) 4,35 (2 H, s) 3,26 (3 H, s) 1,81 (3 H, s) 1,47 (3 H, s) 1,16 - 1,29 (2 H, m) 0,95 - 1,06 (2 H, m)
112		m/z [M+H] ⁺ 472,2 RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ ppm: 10,06 (1H, s), 8,18 (1H, s a), 8,13 (1H, s a), 7,66 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,54 (2H, s), 7,29 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,36 (2H, s), 3,26 (3H, s), 2,45-2,42 (2H, m), 2,34-2,30 (2H, m), 2,13-2,10 (2H, m), 1,98-1,95 (2H, m), 1,51 (3H, s), 1,25 (2H, m), 1,08 (2H, m).
113		m/z [M+H] ⁺ 482,5 RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ ppm: 10,09 (1H, s), 8,21 (1H, s), 7,68 (2H, d, J = 8,5Hz), 7,63-7,42 (2H, m), 7,33 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,10 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,01 (1H, t J = 7,4 Hz), 4,38 (2H, s), 3,55 (3H, s), 3,27 (3H, s), 1,57 (3H, s), 1,33 (2H, t, J = 6,0 Hz), 1,16 (2H, t J = 6,3 Hz).
114		m/z [M+H] ⁺ 470,5 RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ ppm: 10,42 (1H, s), 8,24 (1H, s), 7,67 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,56 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,50 (2H, s a), 7,31 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,61 (1H, d, J = 2,0 Hz), 4,37 (2H, s), 4,17 (2H, c, J = 7,2 Hz), 3,26 (3H, s), 1,57 (3H, s), 1,32-1,31 (2H, m), 1,18-1,15 (5H, m).
115		m/z [M+H] ⁺ 412,3 RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9,59 (1 H,s) 8,13 (1H,s) 7,61 (2H,d, J = 8,43 Hz) 7,48 - 7,59 (2H, m) 7,27 (2 H, d, J= 8,43 Hz) 4,38 (2 H, c, J= 6,97 Hz) 3,65 (2 H, s) 1,89 - 2,01 (3 H, m) 1,55 (3 H, s) 1,43 (3H, t J= 6,96 Hz) 1,14 - 1,22 (2H, m) 1,02 - 1,10 (2H, m)
116		m/z [M+H] ⁺ 418,4 RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9,70 (1H, s) 8,13 (1 H, s) 7,72 - 7,76 (2 H, m) 7,70 - 7,72 (1 H, m) 7,65 - 7,69 (2 H, m) 7,51 (2 H, s a) 6,86 (1 H, d, J= 3,65 Hz) 6,57 (1 H, dd, J= 3,30, 1,83 Hz) 4,39 (2 H, c, J= 7,21 Hz) 1,55 (3 H, s) 1,44 (3 H, t, J= 6,96 Hz) 1,16 - 1,21 (2 H, m) 0,99 - 1,10 (2 H, m)
117		m/z [M+H] ⁺ 392,2 RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9,59 (1H, s) 8,13 (1 H, s) 7,61 (2 H, d, J= 8,80 Hz) 7,34 (2 H, d, J= 8,80 Hz) 6,37 (1 H, dd, J= 15,76, 1,47 Hz) 6,21 (1 H, dc, J= 15,72, 6,37 Hz) 4,37 (2 H, c, J= 6,96 Hz) 1,82 (3 H, dd, J= 6,42, 1,28 Hz) 1,55 (3 H, s) 1,43 (3 H, t, J= 6,96 Hz) 1,15 - 1,20 (2 H, m) 1,02 - 1,08 (2 H, m)

Tabla 24

118		m/z [M+H] ⁺ 470,5 RMN 1H (DMSO-D6) δ ppm: 10,11 (1H, s), 8,21-8,20 (2H, m), 7,72 (1H, d, J = 0,5 Hz), 7,69-7,67 (2H, m), 7,63-7,62 (2H, m), 7,31 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,36 (2H, s), 4,17 (2H, c, J = 7,2 Hz), 3,27 (3H, s), 1,53 (3H, s), 1,37 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,31-1,28 (2H, m), 1,14-1,12 (2H, m).
119		m/z [M+H] ⁺ 458,1 RMN 1H (DMSO-D6) δ ppm: 10,26 (1H, s), 8,22 (1H, s), 7,77 (1H, dd, J = 5,1, 1,2 Hz), 7,73 (2H, dd, J = 6,7, 1,8 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 3,7, 1,0 Hz), 7,31 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 5,1, 3,7 Hz), 4,37 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,55 (3H, s), 1,31-1,30 (2H, m), 116-113 (2H, m).
120		m/z [M+H] ⁺ 487,1 RMN 1H (DMSO-D6) δ ppm: 10,31 (1H, s), 8,54 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,23 (1H, s), 7,98 (1H, t, J = 4,1 Hz), 7,72 (2H, d, J = 6,8 Hz), 7,66-7,55 (1H, m), 7,32 (2H, d, J = 8,3 Hz), 4,37 (2H, s), 3,28 (3H, s), 1,57 (3H, s), 1,32 (2H, m), 1,20 (2H, m).
121		m/z [M+H] ⁺ 491,2 RMN 1H (DMSO-D6) δ ppm: 11,81 (1H, s), 10,24 (1H, s), 8,21 (1H, s), 7,84 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,71 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,64-7,47 (4H, m), 7,30 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,18 (1H, dt, J = 10,4, 3,8 Hz), 7,00 (1H, dt, J = 10,3, 3,8 Hz), 4,37 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,61 (3H, s), 1,38-1,35 (2H, m), 1,2-1,17 (2H, m).
122		m/z [M+H] ⁺ 558,4 RMN 1H (DMSO-D6) δ ppm: 10,17 (1H, s), 8,47 (1H, m), 8,21 (1H, s), 7,72-7,70 (2H, m), 7,60-7,54 (2H, s a), 7,32-7,25 (3H, m), 7,15-7,11 (2H, m), 6,73-6,67 (3H, m), 6,62 (1H, s a), 4,36 (2H, s), 4,25-4,24 (2H, m), 3,27 (3H, s), 1,52 (3H, s), 1,30-1,27 (2H, m), 110-107 (2H, m).
123		m/z [M+H] ⁺ 492,3 RMN 1H (DMSO-D6) δ ppm: 10,45 (1H, s), 8,42 (1H, m), 8,25 (2H, m), 7,75-7,74 (1H, m), 7,67 (2H, m), 7,52 (2H, s a), 7,42 (1H, t, J = 6,7 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,90 (1H, t, J = 6,7 Hz), 4,36 (2H, s), 3,26 (3H, s), 1,60 (3H, s), 1,38-1,35 (2H, m), 1,21-1,18 (2H, m).
124		m/z [M+H] ⁺ 420,3 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9,92 (1H, s) 8,18 (1H, s) 7,70 (3H, d, J = 8,43 Hz) 7,29 (2 H, d, J = 8,43 Hz) 4,78 (1 H, c, J = 6,60 Hz) 4,36 (2H, s) 3,26 (3H, s) 1,50 (3H, s) 1,43 (3 H, d, J = 6,60 Hz) 1,19 - 1,29 (2H, m) 1,06 - 1,11 (2H, m)
125		m/z [M+H] ⁺ 462,4 RMN 1H (DMSO-D6) δ ppm: 9,90 (1H, s), 8,18 (1H, s), 7,69-7,66 (2H, m), 7,30 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,48 (4H, c, J = 6,8 Hz), 4,37 (2H, s), 3,27 (3H, s), 3,11 (2H, s), 1,49 (3H, s), 1,23 (2H, m), 1,08 (2H, m).
126		m/z [M+H] ⁺ 473,2 RMN 1H (DMSO-D6) δ ppm: 10,22 (1H, s), 8,24 (1H, s a), 7,99 (1H, s), 7,76 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,36 (2H, s), 3,27 (3H, s), 2,70 (3H, s), 1,55 (3H, s), 1,33-1,300 (2H, m), 1,17-1,13 (2H, m).

ES 2 775 751 T3

Tabla 25

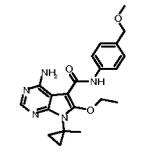
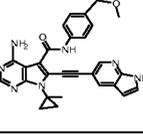
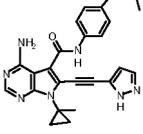
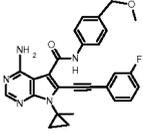
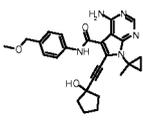
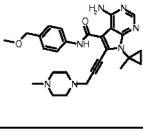
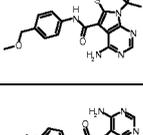
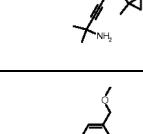
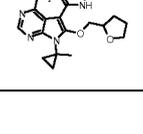
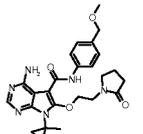
127		m/z [M+H] ⁺ 396,2 RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9,61 (1 H, s) 8,12 (1 H, s) 7,64 (2 H, d, J=8,43 Hz) 7,52 (2 H, s a) 7,26 - 7,31 (2 H, m) 4,34 - 4,41 (4 H, m) 3,25 - 3,27 (3 H, m) 1,55 (3 H, s) 1,43 (3 H, t, J=6,96 Hz) 1,15 - 1,21 (2 H, m) 1,03 - 1,10 (2 H, m)
128		m/z [M + H] ⁺ 492,3 RMN 1H (DMSO-D6) δ ppm: 12,02 (1H, s), 10,27 (1H, s), 8,37 (1H, s a), 8,23 (1H, m), 8,16 (1H, m), 7,75 (2H, d, J= 8,5 Hz), 7,61-7,56 (3H, m), 7,32 (2H, d, J= 8,3 Hz), 6,53-6,50 (1H, m), 4,37 (2H, d, J= 5,1 Hz), 3,28 (3H, s), 1,59 (3H, s), 1,35 (2H, m), 1,23-1,20 (2H, m).
129		m/z [M+H] ⁺ 442,4 RMN 1H (DMSO-D6) δ ppm: 13,41 (1H, s), 10,19 (1H, s), 8,22 (1H, s), 7,89 (1H, s a), 7,73 (2H, d, J= 8,0 Hz), 7,68-7,64 (2H, m), 7,29 (2H, d, J= 8,3 Hz), 6,57 (1H, d, J= 1,7 Hz), 4,36 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,55 (3H, s), 1,33-1,30 (2H, m), 1,14 (2H, m).
130		m/z [M+H] ⁺ 470,2 RMN 1H (DMSO-D6) δ ppm: 10,33 (1H, s), 8,24 (1H, s a), 7,73 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,58 (2H, s a), 7,54-7,48 (1H, m), 7,38-7,31 (5H, m), 4,37 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,57 (3H, s), 1,34-1,31 (2H, m), 1,21-1,18 (2H, m).
131		m/z [M+H] ⁺ 460,3 RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,89 (1 H, s) 8,18 (1 H, s) 7,71 (2 H, d, J= 8,43 Hz) 7,30 (2 H, d, J=8,43 Hz) 4,36 (2 H, s) 3,26 (3 H, s) 1,89 - 2,03 (4 H, m) 1,63 - 1,80 (4 H, m) 1,49 (3 H, s) 1,19 - 1,30 (2 H, m) 1,05 - 1,13 (2 H, m)
132		m/z [M+H] ⁺ 488,3 RMN ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9,31 (1 H, s) 8,36 (1 H, s) 7,64 (2 H, m, J=8,43 Hz) 7,35 (2 H, m, J= 8,43 Hz) 4,45 (2 H, s) 3,76 (2 H, s) 3,39 (3 H, s) 2,65 - 2,79 (4 H, m) 2,37 -2,57 (4 H, m) 2,28 (3 H, s) 1,60 (3 H, s) 1,33 - 1,40 (2 H, m) 1,10 - 1,17 (2 H, m)
133		m/z [M+H] ⁺ 398,6 RMN 1H (DMSO-D6) δ ppm: 10,44 (1H, s), 8,17 (1H, s), 7,69 (2H, J = 8,3 Hz, d), 7,41-7,31 (4H, m), 4,37 (2H, s), 3,28 (3H, s), 2,43 (3H, s), 1,52 (3H, s), 1,24-1,12 (4H, m).
134		m/z [M+H] ⁺ 433,2 RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9,85 (1 H, s) 8,17 (1 H, s) 7,72 (2 H, d, J= 8,80 Hz) 7,30 (2 H, d, J= 8,43 Hz) 4,36 (2 H, s) 3,26 (3 H, s) 1,49 (3 H, s) 1,43 (6 H, s) 1,21 - 1,33 (2 H, m) 1,06 - 1,18 (2 H, m)
135		m/z [M+H] ⁺ 452,4 RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9,62 (1 H, s) 8,12 (1 H, s) 7,63 (2 H, d, J= 8,43 Hz) 7,28 (2 H, d, J= 8,43 Hz) 4,53 (1 H, dd, J= 9,71,2,38 Hz) 4,35 (2 H, s) 4,28 - 4,34 (1 H, m) 4,20 - 4,27 (1 H, m) 3,65 - 3,76 (2 H, m) 3,26 (3 H, s) 1,95 - 2,08 (1 H, m) 1,79 - 1,90 (2 H, m) 1,66 - 1,77 (1 H, m) 1,59 (3 H, s) 1,21 - 1,28 (1 H, m) 1,03 -1,19 (3 H, m)

Tabla 26

136		m/z [M+H] ⁺ 479,1 RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9,61 (1 H, s) 8,12 (1 H, s) 7,67 (2 H, d, J= 8,43 Hz) 7,47 (2 H, s a) 7,28 (2 H, d, J= 8,43 Hz) 4,39 (2 H, t J= 5,13 Hz) 4,36 (2 H, s) 3,63 (2 H, t, J= 5,13 Hz) 3,47 (2 H, t, J= 6,96 Hz) 3,25 (3 H, s) 2,09 - 2,19 (2 H, m) 1,80 - 1,91 (2 H, m) 1,55 (3 H, s) 1,13 - 1,23 (2 H, m) 1,02 - 1,11 (2 H, m)
-----	---	--

ES 2 775 751 T3

(continuación)

137		m/z [M+H] ⁺ 454,4 RMN ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm: 9,46 (1 H, s) 8,34 (1 H, s) 7,61 (2 H, d, J= 8,43 Hz) 7,33 (2 H, d, J= 8,43 Hz) 4,45 (2 H, s) 4,25 (2 H, s) 3,39 (3 H, s) 3,16 (3 H, s) 1,72 (3 H, s) 1,40 (6 H, s) 1,30 - 1,35 (2 H, m) 1,08 - 1,13 (2 H, m)
138		m/z [M+H] ⁺ 426,2 RMN ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm: 9,28 (1 H, s) 8,33 - 8,37 (1 H, m) 7,62 (2 H, d, J= 7,83 Hz) 7,33 (2 H, d, J= 8,43 Hz) 4,54 - 4,58 (2 H, m) 4,45 (2 H, s) 3,82 - 3,86 (2 H, m) 3,39 (3 H, s) 3,36 (3 H, s) 1,70 - 1,72 (3 H, m) 1,31 - 1,37 (2 H, m) 1,08 - 1,13 (2 H, m)
139		m/z [M+H] ⁺ 468,2 RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 9,64 (1 H, s) 8,12 (1 H, s) 7,64 (2 H, d, J= 8,43 Hz) 7,47 (2 H, s a) 7,28 (2 H, d, J= 8,43 Hz) 4,31 - 4,39 (4 H, m) 3,25 (3 H, s) 2,99 (3 H, s) 2,04 (2 H, t J= 7,51 Hz) 1,54 (3 H, s) 1,14 - 1,21 (2 H, m) 1,09 (6 H, s) 1,01 - 1,07 (2 H, m)
140		m/z [M+H] ⁺ 450,6 RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,64 - 9,66 (1 H, m) 8,13 (1 H, s) 7,63 (2 H, d, J= 7,67 Hz) 7,42 (2 H, s a) 7,28 (2 H, d, J= 8,43 Hz) 4,35 (2 H, s) 4,16 (2 H, d, J= 6,97 Hz) 3,26 (3 H, s) 2,29 - 2,46 (1 H, m) 1,68 - 1,80 (2 H, m) 1,54 - 1,57 (4 H, m) 1,55 (3 H, s) 1,34 - 1,44 (2 H, m) 1,12 - 1,25 (2 H, m) 1,02 - 1,07 (2 H, m)
141		m/z [M+H] ⁺ 466,2 RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,68 (1 H, s) 8,14 (1 H, s) 7,63 (2 H, d, J= 8,43 Hz) 7,37 (2 H, s a) 7,28 (2 H, d, J= 8,43 Hz) 4,31 - 4,39 (2 H, m) 4,10 (2 H, d, J= 5,87 Hz) 3,81 (2 H, dd a, J= 11,36, 2,93 Hz) 3,21 - 3,30 (5 H, m) 2,00 - 2,22 (1 H, m) 1,66 (2 H, d a, J= 12,46 Hz) 1,54 (3 H, s) 1,32 - 1,49 (2 H, m) 1,10-1,25 (2 H, m) 1,02 - 1,07 (2 H, m)
142		m/z [M+H] ⁺ 503,3 RMN 1H (DMSO-D6) δ ppm: 10,02 (1H, s), 8,19 (1H, s), 7,68-7,66 (2H, m), 7,47 (2H, s a), 7,29 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,36 (2H, s), 3,50-3,48 (4H, m), 3,26 (3H, s), 2,58 (4H, t, J = 4,5 Hz), 1,53 (3H, s), 1,39 (6H, s), 1,26 (2H, m), 1,11 (2H, m).
143		m/z [M+H] ⁺ 490,4 RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,95 (1 H, s) 8,19 (1 H, s a) 7,65 - 7,71 (2 H, m) 7,67 (2 H, d, J= 8,43 Hz) 7,29 (2 H, d, J= 8,43 Hz) 4,81 (1 H, s) 4,36 (2 H, s) 3,49 - 3,61 (4 H, m) 3,26 (3 H, s) 2,78 (2 H, s) 1,61 - 1,84 (2 H, m) 1,44 - 1,56 (2 H, m) 1,50 (3 H, s) 1,19 - 1,30 (2 H, m) 1,06 - 1,16 (2 H, m)
144		m/z [M+H] ⁺ 484,5 RMN 1H (DMSO-D6) δ ppm: 10,11 (1H, s), 8,21-8,20 (2H, m), 7,71 (1H, m), 7,70-7,68 (2H, m), 7,31 (2H, d, J= 8,5 Hz), 4,55 (1H, m), 4,36 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,53 (3H, s), 1,41 (6H, d, J= 6,8 Hz), 1,31-1,24 (2H, m), 1,16-1,13 (2H, m).

Tabla 27

145		m/z [M+H] ⁺ 458,4 RMN 1H (DMSO-D6) δ ppm: 8,61 (1H, s), 8,22 (1H, s), 7,57 (2H, J = 8,3 Hz, d), 7,47 (2H, J = 8,3 Hz, d), 7,30 (2H, s), 7,17-7,12 (4H, m), 5,35 (1H, J = 5,6 Hz, t), 4,59 (2H, J = 5,6 Hz, d), 4,28 (2H, s), 3,22 (3H, s), 1,59 (3H, s), 0,85-0,65 (4H, m).
-----	--	---

(continuación)

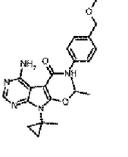
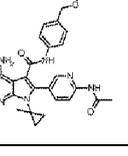
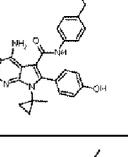
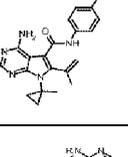
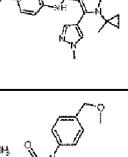
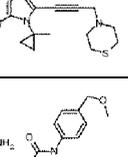
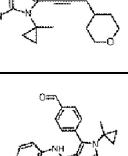
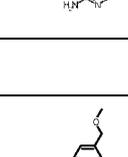
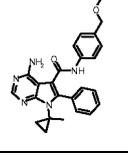
146		m/z [M+H] ⁺ 410,3 RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,51 (1 H, s) 8,13 (1 H, s) 7,63 (2 H, d, J=8,43 Hz) 7,29 (2 H, d, J=8,43 Hz) 4,80 (1 H, quint., J=6,14 Hz) 4,35 (2 H, s) 3,26 (3 H, s) 1,58 (3 H, s) 1,37 (6 H, d, J=6,23 Hz) 1,16 - 1,22 (2 H, m) 1,03 - 1,08 (2 H, m)
147		m/z [M+H] ⁺ 486,1 RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,66 (1 H, s) 9,31 (1 H, s) 8,38 (1 H, d, J=1,71 Hz) 8,25 (1 H, s) 8,20 (1 H, s) 7,97 - 8,05 (1 H, m) 7,26 - 7,31 (2 H, m) 7,17 - 7,21 (2 H, m) 7,13 - 7,17 (2 H, m) 4,31 (2 H, s) 3,25 (3 H, s) 2,11 (3 H, s) 1,66 (3 H, s) 0,71 - 0,90 (4 H, m)
148		m/z [M+H] ⁺ 444,3 RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,05 (1 H, s) 8,47 (1 H, s) 8,39 (1 H, s) 7,42 - 7,47 (2 H, m) 7,09 - 7,25 (4 H, m) 6,94 - 6,99 (2 H, m) 4,31 (2 H, s) 3,24 (5 H, s) 1,58 (3 H, s) 0,72 - 0,91 (4 H, m)
149		m/z [M+H] ⁺ 392,1 RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,51 (1 H, s) 8,19 (1 H, s) 7,56 (2 H, d, J=8,30 Hz) 7,29 (2 H, d, J=8,54 Hz) 7,08 (2 H, s) 5,64 (1 H, s) 5,38 (1 H, s) 4,36 (2 H, s) 3,27 (3 H, s) 2,21 (3 H, s) 1,61 (3 H, s) 1,22 - 1,29 (2 H, m) 0,98 - 1,04 (2 H, m)
150		m/z [M+H] ⁺ 432,3 RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,39 (1 H, s) 8,18 (1 H, s) 7,61 (2 H, d, J=8,54 Hz) 7,30 (2 H, d, J=8,54 Hz) 7,23 (2 H, s) 4,37 (2 H, s) 3,25 - 3,30 (3 H, m) 2,27 (3 H, s) 1,58 (3 H, s) 0,97 - 1,09 (4 H, m)
151		m/z [M+H] ⁺ 491,3 RMN 1H (DMSO-D6) δ ppm: 10,09 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,68-7,66 (2H, m), 7,55 (2H, s a), 7,30 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,36 (2H, s), 3,72 (2H, s), 3,26 (3H, s), 2,79-2,77 (4H, m), 2,53 (4H, m), 1,52 (3H, s), 1,28-1,25 (2H, m), 1,13-1,09 (2H, m).
152		m/z [M+H] ⁺ 474,5 RMN 1H (DMSO-D6) δ ppm: 9,99 (1H, s), 8,18 (1H, s), 7,66-7,64 (2H, m), 7,32-7,29 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,37 (2H, s), 3,73 (2H, dt, J = 10,2, 1,8 Hz), 3,26 (3H, s), 3,14 (2H, td, J = 11,7, 2,0 Hz), 2,61 (2H, d, J = 6,6 Hz), 1,78 (1H, m), 1,65 (2H, dd, J = 12,9, 2,0 Hz), 1,50 (3H, s), 1,32-1,31 (2H, m), 1,25 (2H, m), 1,09-1,06 (2H, m).
153		m/z [M+H] ⁺ 456,4 RMN 1H (DMSO-D6) δ ppm: 10,05 (1H, s), 9,20 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,01 (2H, J = 8,3 Hz, d), 7,79 (2H, J = 8,3 Hz, d), 7,21-7,14 (6H, m), 4,28 (2H, s), 3,22 (3H, s), 1,68 (3H, s), 0,84-0,62 (4H, m).

Tabla 28

154		m/z [M+H] ⁺ 428,2 RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 8,62 (1H, s) 8,25 (1H, s) 7,60 - 7,65 (2H, m) 7,52 - 7,59 (3H, m) 7,31 (2H, s) 7,05 - 7,25 (4H, m) 4,29 (2H, s) 3,23 (3H, s) 1,60 (3H, s) 0,64 - 0,90 (4H, m)
-----	---	---

(continuación)

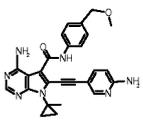
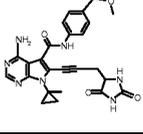
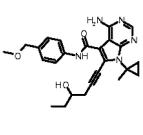
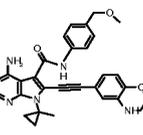
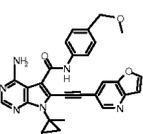
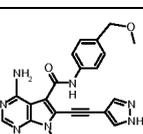
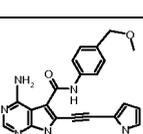
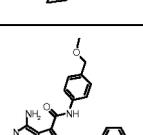
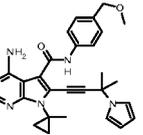
155		m/z [M+H] ⁺ 468,2 RMN 1H (DM SO-D6) δ ppm: 10,15 (1H, s), 8,20 (1H, s), 8,11 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,72-7,70 (2H, m), 7,48 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 7,31 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,66 (2H, s), 6,49-6,46 (1H, m), 4,37 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,54 (3H, s), 1,31-1,28 (2H, m), 1,17-1,13 (2H, m).
156		m/z [M+H] ⁺ 488,3 RMN 1H (DMSO-D6) δ ppm: 10,85 (1H, s), 9,87 (1H, s), 8,18 (1H, s a), 8,12 (1H, s a), 7,67 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,31 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,37 (2H, d, J = 5,1 Hz), 4,36-4,33 (1H, m), 3,27 (3H, s), 3,10-3,07 (2H, m), 1,45 (3H, s), 1,18-1,17 (2H, m), 1,09-1,08 (2H, m).
157		m/z [M+H] ⁺ 448,3 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,92 (1H, s) 8,17 (1H, s) 7,67 (2H, d, J=8,43 Hz) 7,29 (2 H, d, J=843 Hz) 4,96 (1H, s a) 4,36 (2H, s) 3,54 - 3,68 (1H, m) 3,26 (3H, s) 2,73 (2H, d, J=5,87 Hz) 1,54 - 1,66 (1H, m) 1,49 (3 H, s) 1,39 -1,47 (1H, m) 1,24 (2H, s) 1,01 -1,13 (2H, m) 0,82 (3H, t J=7,33 Hz)
158		m/z [M+H] ⁺ 509,3 RMN 1H (DMSO-D6) δ ppm: 10,12 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,73-7,69 (2H, m), 7,32 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,79 (1H, t J = 1,0 Hz), 6,70 (2H, d, J = 1,5 Hz), 6,06 (1H, s a), 4,37 (2H, s), 4,15 (2H, m), 3,30-3,26 (2H, m), 3,27 (3H, s), 1,55 (3H, s), 1,32 (2H, m), 1,14 (2H, m).
159		m /z [M+H] ⁺ 493,3 RMN 1H (DMSO-D6) δ ppm: 10,36 (1H, s), 8,64 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,47 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,24 (1H, s), 8,21 (1H, m), 7,75 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,59 (2H, s a), 7,32 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,24 (1H, dd, J = 2,3, 0,9 Hz), 4,37 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,59 (3H, s), 1,36-1,33 (2H, m), 1,25-1,22 (2H, m).
160		m/z [M+H] ⁺ 442,1 RMN 1H (DMSO-D6) δ ppm: 13,41 (1H, s a), 10,11 (1H, s), 8,20 (2H, s), 7,76 (1H, s a), 7,69 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,62 (2H, s a), 7,30 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,36 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,53 (3H, s), 1,31-1,28 (2H, m), 1,16-1,13 (2H, t J = 6,5 Hz).
161		m/z [M+H] ⁺ 441,5 RMN 1H (DMSO-D6) δ ppm: 11,72 (1H, s), 10,06 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,68 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,00-6,99 (1H, m), 6,53-6,51 (1H, m), 6,18-6,16 (1H, m), 4,36 (2H, s), 3,26 (3H, s), 1,54 (3H, s), 1,29-1,28 2H, m), 1,18-1,14 (2H, m).
162		m/z [M+H] ⁺ 452,4 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,29 (1H, s) 8,23 (1H, s) 7,74 (2H, d, J=8,54 Hz) 7,53 - 7,62 (4H, m) 7,45 - 7,52 (3H, m) 7,33 (2H, d, J = 8,78 Hz) 4,39 (2H, s) 3,29 (3H, s) 1,58 (3H, s) 1,28 - 1,43 (2H, m) 1,12 -1,27 (2H, m)

Tabla 29

163		m/z [M+H] ⁺ 483,4 RMN 1H (DMSO-D6) δ ppm: 10,17 (1H, s), 8,21 (1H, s), 7,63 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,50 (2H, s a), 7,28 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,07 (2H, t, J = 2,2 Hz), 5,98 (2H, t, J = 2,2 Hz), 4,36 (2H, s), 3,26 (3H, s), 1,83 (6H, s), 1,50 (3H, s), 1,25-1,23 (2H, m), 1,09-1,06 (2H, m).
-----	---	--

(continuación)

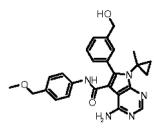
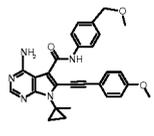
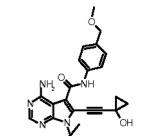
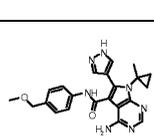
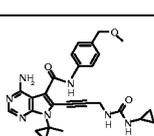
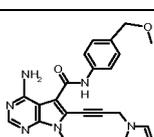
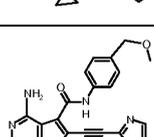
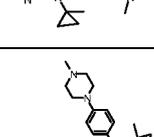
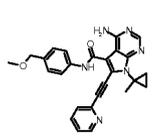
164		m/z [M+H] ⁺ 458,5 RMN 1H (DMSO-D6) δ ppm: 8,54 (1H, s), 8,23 (1H, s), 7,55-7,49 (4H, m), 7,34 (2H, s), 7,17-7,09 (4H, m), 5,32 (1H, s a), 4,55 (2H, s), 4,28 (2H, s), 3,22 (3H, s), 1,58 (3H, s), 0,84-0,65 (4H, m).
165		m/z [M+H] ⁺ 482,1 RMN 1H (DMSO-D6) δ ppm: 10,22 (1H, s), 8,21 (1H, s), 7,72 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,59 (2H, s a), 7,49 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,31 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,03 (2H, d, J = 8,8 Hz), 4,37 (2H, s), 3,79 (3H, s), 3,27 (3H, s), 1,56 (3H, s), 1,33-1,30 (2H, m), 1,18-1,15 (2H, m).
166		m/z [M+H] ⁺ 432,4 RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm: 9,32 (1H, s), 8,42 (1H, s), 7,67 (2H, d, J=8,43 Hz), 7,36 (2H, d, J=8,06 Hz), 4,45 (2H, s), 3,40 (3H, s), 1,57 (3H, s), 1,39 - 1,43 (2H, m), 1,30 - 1,36 (2H, m), 1,24 - 1,29 (2H, m), 1,06 - 1,13 (2H, m).
167		m/z [M+H] ⁺ 418,3 RMN 1H (DMSO-D6) δ ppm: 13,28 (1H, s), 8,96 (1H, s), 8,16 (1H, s), 8,09 (1H, s a), 7,76 (1H, s a), 7,30-7,23 (4H, m), 7,19 (2H, J = 8,4 Hz, d), 4,30 (2H, s), 3,22 (3H, s), 1,51 (3H, s), 0,90-0,78 (4H, m).
168		m/z [M+H] ⁺ 488,4 RMN 1H (DMSO-D6) δ ppm: 9,86 (1H, s), 8,18 (1H, s), 7,69 (2H, m), 7,30 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,43 (2H, d, J = 2,4 Hz), 4,37 (2H, s), 4,27-4,26 (2H, m), 3,27 (3H, s), 2,35 (1H, m), 1,49 (3H, s), 1,22 (2H, m), 1,08 (2H, m), 0,56-0,53 (2H, m), 0,30 (2H, m).
169		m/z [M+H] ⁺ 455,3 RMN 1H (DMSO-D6) δ ppm: 10,02 (1H, s), 8,19 (1H, s), 7,60 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,56 (2H, s a), 7,29 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,88 (2H, m), 6,02 (2H, m), 5,28 (2H, s), 4,38 (2H, s), 3,28 (3H, s), 1,46 (3H, s), 1,21 (2H, m), 1,00 (2H, m).
170		m/z [M+H] ⁺ 456,2 RMN 1H (DM SO-D6) δ ppm: 10,32 (1H, s), 8,25 (1H, s a), 7,72 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,58 (2H, s a), 7,39 (1H, s a), 7,30 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,09 (1H, s a), 4,36 (2H, s), 3,65 (3H, s), 3,27 (3H, s), 1,58 (3H, s), 1,35-1,32 (2H, m), 1,17-1,14 (2H, m).
171		m/z [M+H] ⁺ 526,3 RMN 1H (DMSO-D6) δ ppm: 8,35 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,56-7,35 (4H, m), 7,20-7,09 (6H, m), 4,29 (2H, s), 3,27-3,23 (4H, m), 3,22 (3H, s), 2,47-2,43 (4H, m), 2,22 (3H, s), 1,55 (3H, s), 0,87-0,71 (4H, m).

Tabla 30

172		m/z [M+H] ⁺ 453,1 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,29 (1 H, s), 8,67 (1 H, d, J=4,90 Hz), 8,23 (1 H, s), 7,88 (1 H, td, J=7,88, 1,83 Hz), 7,77 (2 H, d, J = 8,43 Hz), 7,61-7,70 (3 H, m), 7,47 (1 H, ddd, J = 7,61, 5,04, 1,28 Hz), 7,31 (2H, d, J = 8,43 Hz), 4,37 (2H, s), 3,24 - 3,30 (3H, m), 1,57 (3H, s), 1,28 - 1,41 (2H, m), 1,15 - 1,23 (2H, m).
-----	---	---

(continuación)

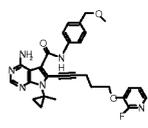
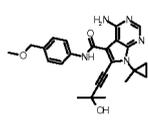
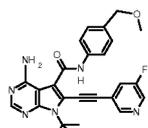
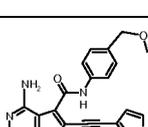
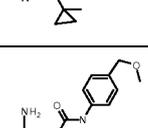
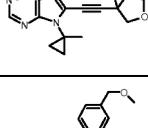
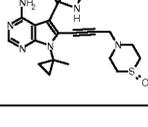
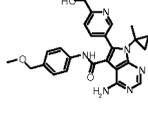
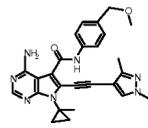
173		m/z [M+H] ⁺ 529,4 RMN 1H (DMSO-D6) δ ppm: 9,99 (1H, s), 8,18 (1H, s), 8,13 (1H, s), 7,65-7,50 (5H, m), 7,26-7,22 (3H, m), 4,34 (2H, s), 4,19 (2H, m), 3,26 (3H, s), 2,82 (2H, m), 2,07 (2H, m), 1,47 (3H, s), 1,22 (2H, m), 1,04 (2H, m).
174		m/z [M+H] ⁺ 434,1 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,89 (1 H, s) 8,20 (1 H, s) 7,73 (2 H, d, J=8,54 Hz) 7,32 (2 H, d, J=8,54 Hz) 4,38 (2 H, s) 3,28 (3 H, s) 1,53 (6 H, s) 1,51 (3 H, s) 1,22 - 1,30 (2 H, m) 1,05 - 1,16 (2 H, m)
175		m/z [M+H] ⁺ 471,1 RMN 1H (DMSO-D6) δ ppm: 10,37 (1H, s), 8,68 (1H, s), 8,55 (1H, s), 8,25 (1H, s a), 7,90-7,87 (1H, m), 7,73 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,58 (2H, s a), 7,32 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,37 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,57 (3H, s), 1,32 (2H, m), 1,22 (2H, m).
176		m/z [M+H] ⁺ 458,1 RMN 1H (DM SO-D6) δ ppm: 10,21 (1H, s), 8,22 (1H, s), 7,97 (1H, dd, J = 2,9, 1,2 Hz), 7,72-7,70 (3H, m), 7,31 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,22 (1H, dd, J = 4,9, 1,2 Hz), 4,37 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,55 (3H, s), 1,31 (2H, m), 1,17 2H, m).
177		m/z [M+H] ⁺ 462,3 RMN 1H (DMSO-D6) δ ppm: 9,97 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,72-7,69 (2H, m), 7,31 (2H, d, J = 8,8 Hz), 4,37 (2H, s), 3,91-3,81 (4H, m), 3,25 (3H, s), 2,33-2,24 (2H, m), 1,50 (3H, s), 1,25-1,23 (2H, m), 1,11-1,08 (2H, m).
178		m/z [M+H] ⁺ 507,3 RMN 1H (DMSO-D6) δ ppm: 10,06 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,67 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,56 (2H, s a), 7,31 (2H, d, J = 8,3 Hz), 4,37 (2H, s), 3,80 (2H, s), 3,27 (3H, s), 3,13-2,69 (8H, m), 1,52 (3H, s), 1,26-1,24 (2H, m), 1,17-1,14 (2H, m).
179		m/z [M+H] ⁺ 459,4 RMN 1H (DMSO-D6) δ ppm: 9,27 (1H, s), 8,61 (1H, J = 2,0 Hz, d), 8,24 (1H, s), 8,00 (1H, J = 8,0, 2,2 Hz, dd), 7,58 (1H, J = 8,0 Hz, d), 7,24 (2H, J = 8,5 Hz, d), 7,19-7,11 (4H, m), 5,53 (1H, J = 5,9 Hz, t), 4,60 (2H, J = 5,9 Hz, d), 4,29 (2H, s), 3,23 (3H, s), 1,65 (3H, s), 0,85-14,65 (4H, m).
180		m/z [M+H] ⁺ 520,2 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,96 (1H, s) 8,13 (1H, s) 7,61 (2H, d, J = 8,80 Hz) 7,54 (2H, s a) 7,22 (2H, d, J = 8,43 Hz) 4,67 (2H, s) 4,30 (2H, s) 3,19 (3H, s) 1,44 (3H, s) 1,16 - 1,21 (2H, m) 0,97 - 1,08 (2H, m) 0,77 (9H, s) 0,00 (6H, s)

Tabla 31

181		m/z [M+H] ⁺ 470,3 RMN 1H (DMSO-D6) δ ppm: 10,13 (1H, s), 8,20 (1H, s), 8,02 (1H, s), 7,66 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,57 (2H, s a), 7,29 (2H, d, J = 8,4 Hz), 4,36 (2H, s), 3,78 (3H, s), 3,27 (3H, s), 2,12 (3H, s), 1,54 (3H, s), 1,31-1,28 (2H, m), 1,43-1,11 (2H, m).
-----	---	--

(continuación)

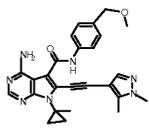
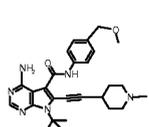
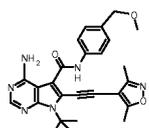
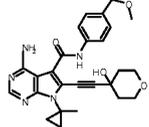
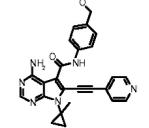
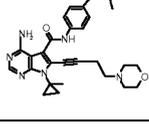
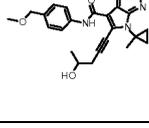
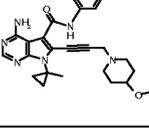
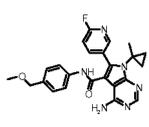
182		m/z [M+H] ⁺ 470,4 RMN 1H (DMSO-D6) δ ppm: 10,12 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,67 (2H, d, J= 8,5 Hz), 7,58 (1H, s), 7,30 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,36 (2H, s), 3,75 (3H, s), 3,27 (3H, s), 2,27 (3H, s), 1,55 (3H, s), 1,30 (2H, m), 1,14-1,13 (2H, m).
183		m/z [M+H] ⁺ 473,4 RMN 1H (DMSO-D6) δ ppm: 9,97 (1H, s), 8,18 (1H, s), 7,66 (2H, d, J= 8,3 Hz), 7,62-7,57 (2H, m), 7,30 (2H, d, J= 8,3 Hz), 4,36 (2H, s), 3,27 (3H, s), 2,87-2,85 (1H, m), 2,63-2,60 (2H, m), 2,17-2,16 (2H, m), 2,14 (3H, s), 1,89-1,85 (2H, m), 1,72-1,65 (2H, m), 1,50 (3H, s), 1,26-1,23 (2H, m), 1,09-1,06 (2H, m).
184		m/z [M+H] ⁺ 471,4 RMN 1H (DMSO-D6) δ ppm: 10,33 (1H, s), 8,23 (1H, s), 7,66-7,52 (2H, m), 7,46 (2H, s a), 7,30 (2H, d, J= 8,5 Hz), 4,36 (2H, s), 3,26 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,15 (3H, s), 1,57 (3H, s), 1,31 (2H, m), 1,14 (2H, m).
185		m/z [M+H] ⁺ 476,3 RMN 1H (DMSO-D6) δ ppm: 9,97 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,69 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,00 (1H, s), 4,36 (2H, s), 3,76-3,72 (2H, m), 3,64-3,58 (2H, m), 3,26 (3H, s), 1,95-1,92 (2H, m), 1,77-1,71 (2H, m), 1,52 (3H, s), 1,28-1,25 (2H, m), 1,11-1,07 (2H, m).
186		m/z [M+H] ⁺ 453,1 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,37 (1 H, s) 8,65 (2 H, d, J= 5,87 Hz) 8,24 (1 H, s) 7,73 (2 H, d, J= 8,43 Hz) 7,57 (2 H, s) 7,44 (2 H, d, J= 4,70 Hz) 7,32 (2 H, m, J= 8,43 Hz) 4,37 (2 H, s) 3,28 (3 H, s) 1,57 (3 H, s) 1,27 - 1,39 (2 H, m) 1,18 - 1,26 (2H, m)
187		m/z [M+H] ⁺ 489,2 RMN 1H (DMSO-D6) δ ppm: 9,96 (1H, s), 8,18 (1H, s), 7,68-7,66 (4H, m), 7,30 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,37 (2H, s), 3,49 (4H, m), 3,26 (3H, s), 2,82 (2H, t, J= 7,0 Hz), 2,57 (2H, t, J= 7,1 Hz), 2,36 (4H, m), 1,50 (3H, s), 1,23 (2H, m), 1,09 (2H, m).
188		m/z [M+H] ⁺ 434,2 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,92 (1 H, s) 8,25 (1 H, s a) 7,67 (2 H, d a, J= 8,06 Hz) 7,29 (2 H, d a, J= 8,06 Hz) 4,99 (1 H, s a) 4,36 (2 H, s) 3,82 -3,98 (1 H, m) 3,26 (3 H, s) 2,63-2,79 (2 H, m) 1,49 (3 H, s) 1,21-1,27 (2 H, m) 1,18 (3 H, d a, J= 5,87 Hz) 1,03-1,10 (2H, m)
189		m/z [M+H] ⁺ 503,2 RMN 1H (DMSO-D6) δ ppm: 10,05 (1H, s), 8,19 (1H, s), 7,66 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,54-7,52 (2H, m), 7,30 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,36 (2H, s), 3,70 (2H, s), 3,27 (3H, s), 3,14 (3H, s), 2,98 (1H, m), 2,73-2,69 (2H, m), 2,34-2,28 (2H, m), 1,72-1,68 (2H, m), 1,51 (3H, s), 1,36-1,32 (2H, m), 1,27-1,24 (2H, m), 1,11-1,08 (2H, m).

Tabla 32

190		m/z [M+H] ⁺ 447,5 RMN 1H (DMSO-D6) δ ppm: 9,39 (1H, s), 8,39-8,37 (1H, m), 8,25 (1H, s), 8,21-8,15 (1H, m), 7,34 (1H, J = 8,5, 2,7 Hz, dd), 7,26 (2H, J = 8,5 Hz, d), 7,19 (2H, J = 8,5 Hz, d), 7,14 (2H, s a), 4,30 (2H, s), 3,23 (3H, s), 1,64 (3H, s), 0,83-0,69 (4H, m).
-----	---	--

(continuación)

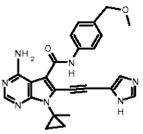
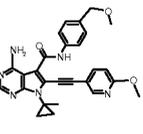
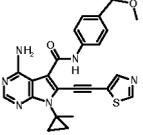
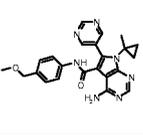
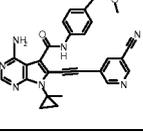
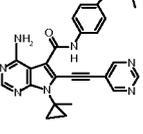
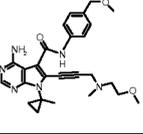
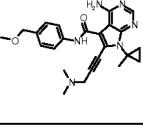
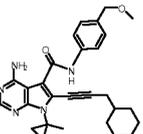
191		m/z [M+H] ⁺ 442,4 RMN 1H (DMSO-D6) δ ppm: 10,11 (1H, s), 8,21 (1H, s), 7,84 (1H, s a), 7,75 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,65 (1H, s a), 7,29 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,36 (2H, s), 3,26 (3H, s), 1,54 (3H, s), 1,32-1,29 (2H, m), 1,15-1,12 (2H, m).
192		m/z [M+H] ⁺ 483,1 RMN 1H (DMSO-D6) δ ppm: 10,27 (1H, s), 8,38 (1H, m), 8,21 (1H, s a), 7,83 (1H, dt J = 8,5, 1,1 Hz), 7,72 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,31 (2H, d, J = 8,3 Hz), 6,95 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,37 (2H, s), 3,89 (3H, s), 3,27 (3H, d, J = 0,7 Hz), 1,56 (3H, s), 1,32 (2H, m), 1,19 (2H, m).
193		m/z [M+H] ⁺ 459,2 RMN 1H (DMSO-D6) δ ppm: 10,31 (1H, s), 9,23 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,23 (1H, s), 7,72 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,58 (2H, s a), 7,31 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,37 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,55 (3H, s), 1,31 (2H, m), 1,16 (2H, m).
194		m/z [M+H] ⁺ 430,7 RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 9,42 (1H, s), 9,01 (2H, s a), 8,45 (1H, s), 7,24 (2H, J = 8,3 Hz, d), 7,12-7,08 (2H, m a), 6,86-6,71 (3H, m a), 4,39 (2H, s), 3,38 (3H, s), 1,71 (3H, s), 0,97-0,81 (4H, m).
195		m/z [M+H] ⁺ 478,4 RMN 1H (DMSO-D6) δ ppm: 10,38 (1H, s), 9,06 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,88 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,49 (1H, t J = 2,1 Hz), 8,25 (1H, s), 7,73 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,58 (2H, s a), 7,32 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,37 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,57 (3H, s), 1,31-1,30 (2H, m), 1,25-1,22 (2H, m).
196		m/z [M+H] ⁺ 454,3 RMN 1H (DMSO-D6) δ ppm: 10,36 (1H, s), 9,24 (1H, s), 8,94 (2H, s), 8,25 (1H, s a), 7,73 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,59 (2H, s a), 7,32 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,37 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,57 (3H, s), 1,34-1,31 (2H, m), 1,23-1,20 (2H, m).
197		m/z [M+H] ⁺ 477,4 RMN 1H (DMSO-D6) δ ppm: 10,01 (1H, s), 8,19 (1H, s), 7,66 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,37 (2H, s), 3,77 (2H, s), 3,30-3,27 (2H, m), 3,27 (3H, s), 3,16 (3H, s), 2,61 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,29 (3H, s), 1,52 (3H, s), 1,26 (2H, m), 1,09 (2H, m).
198		m/z [M+H] ⁺ 433,2 RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9,33 (1H, s) 8,36 (1H, s) 7,61 (2H, d, J=7,53 Hz) 7,36 (2H, d, J=8,80 Hz) 4,45 (2H, s) 3,76 (2H, s) 3,40 (3H, s) 2,44 (6H, s) 1,63 (3H, s) 1,35-1,41 (2H, m) 1,13-1,18 (2H, m)

Tabla 33

199		m/z [M+H] ⁺ 472,5 RMN 1H (DMSO-D6) δ ppm: 9,97 (1H, s), 8,18 (1H, s), 7,66-7,63 (2H, m), 7,30 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,37 (2H, s), 3,26 (3H, s), 2,55 (2H, d, J = 6,3 Hz), 1,79-1,76 (2H, m), 1,60-1,53 (4H, m), 1,50 (3H, s), 1,25-1,23 (2H, m), 1,11-1,03 (7H, m).
-----	---	--

(continuación)

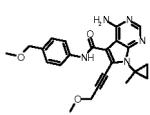
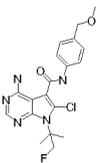
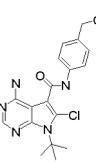
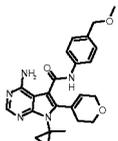
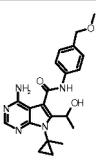
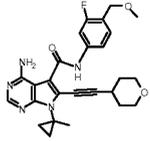
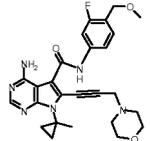
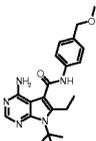
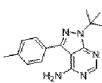
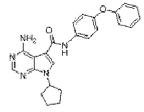
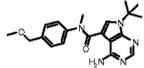
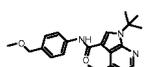
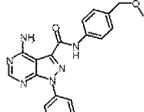
200		m/z [M+H] ⁺ 420,3 RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,09 (1 H, s) 8,24 (1 H, s) 7,67 (2H, d, J=8,80 Hz) 7,57 (2H, s a) 7,29 (2 H, d, J= 8,43 Hz) 4,50 (2H, s) 4,36 (2 H, s) 3,32 (3H, s) 3,26 (3 H, s) 1,51 (3 H, s) 1,23 -1,29 (2 H, m) 1,06 - 1,12 (2 H, m)
201		m/z [M+H] ⁺ 406,3 RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,47 (1 H, s) 8,16 (1 H, s) 7,69 (2 H, d, J= 8,54 Hz) 7,31 (2 H, d, J=8,54 Hz) 7,05 (2 H, s a) 5,20 (2 H, d, J=47,07 Hz) 4,37 (2 H, s) 3,27 (3 H, s) 1,92 (6 H, s)
202		m/z [M+H] ⁺ 388,1 RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,42 (1 H, s) 8,16 (1 H, s) 7,69 (2 H, d, J= 8,29 Hz) 7,31 (2 H, d, J= 8,29 Hz) 6,99 (2 H, s a) 4,38 (2 H, s) 3,28 (3 H, s) 1,95 (9 H, s)
203		m/z [M+H] ⁺ 434,3 RMN ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm: 8,39 (1 H, s) 8,37 (1 H, s) 7,58 (2 H, d, J= 8,54 Hz) 7,36 (2 H, d, J= 8,54 Hz) 7,01 (2 H, s a) 6,33 - 6,46 (1 H, m) 4,49 - 4,53 (2H, m) 4,45 (2H, s) 4,00 (2 H, t, J=5,37 Hz) 3,40 (3 H, s) 2,45-2,61 (2H, m) 1,64 (3H, s) 1,17-1,23 (2H, m) 1,07-1,13 (2H, m)
204		m/z [M+H] ⁺ 396,4 RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11,62 -11,88 (1 H, m) 8,10 -8,18 (1 H, m) 7,66 (2 H, d, J= 8,29 Hz) 7,34 (2 H, d, J= 8,54 Hz) 5,71- 5,86 (1 H, m) 4,38 (2 H, s) 3,28 (3 H, s) 3,17 (1 H, d, J= 5,1 2 Hz) 1,42-1,64 (6 H, m) 0,93 - 1,40 (4H, m)
205		m/z [M+H] ⁺ 478,3 RMN 1H (DM S0-D6) δ ppm: 10,18 (1H, s), 8,19 (1H, s), 7,68-7,37 (3H, m), 4,40 (2H, s), 3,81-3,76 (2H, m), 3,48-3,42 (2H, m), 3,28 (3H, s), 3,11-3,10 (1H, m), 1,88-1,84 (2H, m), 1,68-1,63 (2H, m), 1,51 (3H, s), 1,25-1,24 (2H, m), 1,10-1,07 (2H, m).
206		m/z [M+H] ⁺ 493,4 RMN 1H (DMSO-D6) δ ppm: 10,28 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,65 (1H, d, J= 12,4 Hz), 7,46-7,37 (4H, m), 4,40 (2H, s), 3,69 (2H, s), 3,49 (4H, m), 3,27 (3H, s), 2,53-2,50 (4H, m), 1,51 (3H, s), 1,27-1,24 (2H, m), 1,11-1,08 (2H, m).
207		m/z [M+H] ⁺ 380,3 RMN ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm: 8,37 (1 H, s) 7,57 (2 H, d, J= 8,54 Hz) 7,38 (2 H, d, J=8,54 Hz) 4,47 (2H, s) 3,41 (3 H, s) 3,21 -3,37 (2H, m) 1,59 (3 H, s) 1,46 (3 H, t, J= 7,56 Hz) 1,03 - 1,36 (4H, m)

Tabla 34

Compuesto 1 de los Ejemplos comparativos		m/z [M+H] ⁺ 282, 3 RMN 1H (400 MHz, CDCl3) δ ppm: 8,36 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 5,35 (s a, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,84 (s, 9H)
--	---	--

(continuación)

Compuesto 2 de los Ejemplos comparativos		m/z [M+H] ⁺ + 414, 2 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,04 (s, 1H), 8,32 (s, 1 H), 8,11 (s, 1H), 7,66 -7,70 (m, 2H), 7,36-7,40 (m, 2H), 7,0 9-7,13 (m, 1H) 6,98-7,05 (m, 4H), 5,04-5,12(m, 1H), 2,14 -2,18 (m, 2H, 1,81-1,92 (m, 4H), 1,71-1,73 (m, 2H)
Compuesto 3 de los Ejemplos comparativos		m/z [M+H] ⁺ 368,3 RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 8,23 (1H, s), 7,38 (2H, J = 8,3 Hz, d), 7,24 (2H, J = 8,3 Hz, d), 6,18 (1H, s), 4,48 (2H, s), 3,47 (3H, s), 3,42 (3H, s), 1,43 (9H, s)
Compuesto 4 de los Ejemplos comparativos		m/z [M+H] ⁺ 368,3 RMN 1H (DMSO-D6) δ ppm: 10,06 (1H, s), 9,29-9,22 (1H, m), 8,34 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,64 (2H, J = 8,5 Hz, d), 7,31 (2H, J = 8,5 Hz, d), 4,37 (2H, s), 3,28 (3H, s), 2,99 (3H, J = 4,6 Hz, d), 1,75 (9H, s).
Compuesto 5 de los Ejemplos comparativos		m/z [M+H] ⁺ 375,2 RMN 1H (DMSO-D6) δ ppm: 10,32 (1H, s), 8,43-8,41 (3H, m), 8,35 (1H, s), 8,13 (2H, d, J= 8,8 Hz), 7,76 (2H, d, J= 8,5 Hz), 7,30 (2H, d, J= 8,5 Hz), 4,37 (2H, s), 3,27 (3H, s)

Ejemplo de prueba 1: Medición de la actividad inhibidora frente a RET (*in vitro*)

- 5 En cuanto a las condiciones para la medición de la actividad inhibidora *in vitro* de los compuestos contra la actividad de quinasa RET, el sitio de internet de AnaSpec afirma que Srctide (GEEPLYWSFPAKKK) corresponde al péptido sustrato para la reacción para medir la actividad de quinasa RET. Por lo tanto, la secuencia de aminoácidos se modificó parcialmente y se biotiniló para preparar péptidos biotinilados (biotina-EEPLYWSFPAKKK). La proteína RET humana recombinante purificada utilizada en la prueba se adquirió de Carna Biosciences, Inc.

10 Para medir la actividad inhibidora, en primer lugar, los compuestos de la presente invención se diluyeron de forma individual de forma escalonada con dimetilsulfóxido (DMSO). Posteriormente, se añadieron la proteína RET, el péptido sustrato (concentración final: 250 nM), cloruro de magnesio (concentración final: 10 mM), ATP (concentración final: 10 μM) y una solución del compuesto de la presente invención en DMSO (concentración final de DMSO: al 2,5 %) a un tampón para la reacción de quinasa (Tris 13,5 mM, pH de 7,5, ditioneitol 2 mM, Tween-20 al 0,009 %). Cada una de las mezclas se incubó a 25 °C durante 100 minutos para llevar a cabo una reacción de quinasa. Después, se añadió EDTA a la misma para obtener una concentración final de 24 mM de forma que se finalizó la reacción. A esto se añadió una solución de detección que contenía el anticuerpo antifosfotirosina marcado con Eu PT66 (PerkinElmer) y SureLight APC-SA (PerkinElmer), y cada mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 horas o más. Finalmente, se midió la intensidad de fluorescencia a la luz de excitación con una longitud de onda de 337 nm con un PHERAstar FS (BMG Labtech) a las dos longitudes de onda de 620 nm y 665 nm. El nivel de fosforilación se calculó a partir de la relación de la intensidad de fluorescencia en las dos longitudes de onda, y la concentración del compuesto a la que se inhibió la fosforilación en un 50 % se definió como el valor CI₅₀ valor (nM).

25 Las tablas 35 y 36 muestran la CI₅₀ (nM) de la actividad inhibidora de RET de Vandetanib, de los compuestos de los Ejemplos y de los compuestos 2 a 5 de los Ejemplos Comparativos.

30 Se sabe que Vandetanib tiene una alta actividad inhibidora frente a RET (Carlomagno F. Cancer Res. 15 de Dic. 2002; 62(24): 7284-90). Se encontró que los compuestos de la presente invención o sales de los mismos representados por los compuestos de los Ejemplos presentaban una actividad inhibidora de RET *in vitro* a un nivel equivalente o superior al de Vandetanib. Por el contrario, los compuestos 2 a 5 de los Ejemplos Comparativos presentaron una actividad inhibidora significativamente más baja frente a RET.

35

Tabla 35

Compuesto de los ejemplos	CI50 de RET (nM)	Compuesto de los ejemplos	CI50 de RET (nM)	Compuesto de los ejemplos	CI50 de RET (nM)	Compuesto de los ejemplos	CI50 de RET (nM)
1	2,6	25	1,7	49	2,3	88	0,2
2	1,1	26	1,1	50	1,9	89	0,4
3	0,5	27	5,7	51	4,7	90	0,3
4	6,3	28	7,9	52	10,2	91	0,1
5	8,5	29	0,6	53	0,9	92	0,4
6	4,7	30	0,8	54	0,5	93	0,3
7	10,2	31	2,1	55	0,3	94	0,3
8	9,2	32	4,1	56	0,4	95	0,2
9	6,8	33	7,0	57	1,2	96	2,2
10	10,3	34	5,6	58	2,7	97	3,5
11	3,8	35	2,9	59	0,1	98	0,9
12	3,4	36	0,9	60	1,8	99	1,7
13	0,7	37	0,2	61	3,8	100	1,9
14	4,4	38	3,6	62	1,4	101	3,0
15	0,6	39	1,5	63	3,2	102	4,6
16	9,2	40	0,4	64	7,7	103	0,2
17	7,2	41	0,6	65	1,0	104	0,2
18	1,3	42	4,9	66	2,8	105	0,2
19	5,8	43	1,3	67	9,2	106	3,8
20	7,2	44	1,6	68	6,7	107	3,8
21	6,6	45	4,4	69	1,9	108	3,3
22	1,1	46	2,7	85	0,2	109	2,5
23	0,3	47	3,9	86	0,2	110	0,3
24	3,2	48	0,8	87	0,2	111	0,5

Tabla 36

Compuesto de los ejemplos	CI50 de RET (nM)	Compuesto de los ejemplos	CI50 de RET (nM)	Compuesto de los ejemplos	CI50 de RET (nM)	Compuesto de los ejemplos	CI50 de RET (nM)
112	0,2	137	2,2	162	1,2	187	0,8
113	9,0	138	1,7	163	0,3	188	0,2
114	0,5	139	1,6	164	1,7	189	1,0
115	0,4	140	1,4	165	2,9	190	4,6
116	2,0	141	5,6	166	0,6	191	0,3
117	1,9	142	1,3	167	1,8	192	0,9
118	0,6	143	0,2	168	1,8	193	0,3

(continuación)

Compuesto de los ejemplos	CI50 de RET (nM)	Compuesto de los ejemplos	CI50 de RET (nM)	Compuesto de los ejemplos	CI50 de RET (nM)	Compuesto de los ejemplos	CI50 de RET (nM)
119	0,5	144	2,4	169	0,2	194	5,6
120	0,5	145	1,0	170	0,9	195	0,3
121	4,2	146	1,1	171	2,0	196	0,4
122	4,4	147	1,9	172	0,3	197	0,6
123	0,4	148	1,2	173	0,7	198	0,3
124	0,4	149	1,2	174	0,4	199	0,6
125	0,2	150	1,7	175	0,4	200	0,7
126	0,5	151	0,2	176	1,1	203	4,8
127	0,5	152	0,2	177	0,8	204	8,6
128	0,5	153	1,3	178	0,8	205	0,2
129	0,4	154	1,3	179	2,8	206	0,3
130	1,6	155	0,2	180	2,8	207	6,1
131	0,1	156	0,2	181	0,4	Vandetanib	9,2
132	1,3	157	0,1	182	0,3	Compuesto 2 Ejemplos comparativos	196
133	0,7	158	2,6	183	0,3	Compuesto 3 Ejemplos comparativos	435
134	1,6	159	0,2	184	1,0	Compuesto 4 Ejemplos comparativos	> 5000
135	0,7	160	0,2	185	0,3	Compuesto 5 de ejemplos comparativos	> 5000
136	6,8	161	2,4	186	0,2		

Ejemplo de prueba 2: Selectividad para RET sobre otras quinasas (*in vitro*)

- 5 Dado que los inhibidores multiquinasas inhiben no solo a RET sino también a diversas rutas de señalización suprimiendo el crecimiento celular y otras funciones, los inhibidores plantean inquietud sobre diversos posibles efectos secundarios, lo que puede precisar una reducción de la dosis o una interrupción temporal del tratamiento, conduciendo a una actividad inhibidora de RET insuficiente. Lo siguiente discute la selectividad para RET sobre otras quinasas de los compuestos de la presente invención o sales de los mismos.

10

1) Medición de la actividad inhibidora de RET

La actividad inhibidora frente a RET se midió de la misma manera que en el Ejemplo de Prueba 1.

15

2) Medición de la actividad inhibidora de SRC

En cuanto a las condiciones para la medición de la actividad inhibidora *in vitro* de los compuestos contra la actividad de quinasas SRC, la lista de precios de los reactivos fungibles de la serie LabChip de PerkinElmer muestra que FL-Peptide 4 corresponde al péptido sustrato para la medición de la actividad de la quinasas SRC. Por lo tanto, se usó como sustrato FL-Peptide 4. La proteína SRC humana recombinante purificada utilizada en la prueba se adquirió de

20

Carna Biosciences, Inc.

Para medir la actividad inhibidora, en primer lugar, los compuestos de prueba se diluyeron de forma individual de forma escalonada con dimetilsulfóxido (DMSO). Posteriormente, se añadieron la proteína SRC, FL-Peptide 4 (concentración final: 1,5 nM), cloruro de magnesio (concentración final: 10 mM), ATP (concentración final: 15 μ M) y una solución de un compuesto de prueba en DMSO (concentración final de DMSO: al 5 %) a un tampón de reacción (HEPES 100 mM, pH de 7,0, ditiotreitól 1 mM, Brij35 al 0,003 %, Tween-20 al 0,04 %) que contenía un cóctel de inhibidores de fosfatasa (PhosSTOP, Roche) y un cóctel de inhibidores de proteasas (complete Mini, EDTA-free, Roche) a las concentraciones recomendadas. Cada mezcla se incubó a 30 °C durante 90 minutos para llevar a cabo una reacción de quinasa. Se añadió a eso EDTA diluido con un tampón de separación disponible en PerkinElmer (concentración final: 30 mM) para terminar la reacción de la quinasa. Finalmente, los péptidos sustrato no fosforilados (S) y los péptidos fosforilados (P) se separaron y se detectaron mediante electroforesis capilar de microcanal utilizando un LabChip EZ Reader II (PerkinElmer). El nivel de fosforilación se calculó a partir de la altura de los picos de S y P, y la concentración del compuesto a la que se inhibió la fosforilación en un 50 % se definió como el valor CI_{50} valor (nM).

3) Medición de la actividad inhibidora de LCK

En cuanto a las condiciones para la medición de la actividad inhibidora *in vitro* de los compuestos contra la actividad de quinasa LCK, el sitio de internet de AnaSpec afirma que Srctide (GEEPLYWSFPAK) corresponde al péptido sustrato para la reacción para medir la actividad de quinasa LCK. Por lo tanto, la secuencia de aminoácidos se modificó parcialmente y se biotiniló para preparar péptidos biotinilados (biotina-EEPLYWSFPAK). La proteína LCK humana recombinante purificada utilizada en la prueba se adquirió de Carna Biosciences, Inc.

Para medir la actividad inhibidora, en primer lugar, los compuestos de prueba se diluyeron de forma individual de forma escalonada con dimetilsulfóxido (DMSO). Posteriormente, se añadieron la proteína LCK, los péptidos sustrato (concentración final: 250 nM), cloruro de magnesio (concentración final: 10 mM), ATP (concentración final: 50 μ M) y una solución de un compuesto de prueba en DMSO (concentración final de DMSO: al 5 %) a un tampón para la reacción de quinasa (Tris 13,5 mM, pH de 7,5, ditiotreitól 2 mM, Tween-20 al 0,009 %). Cada mezcla se incubó a 25 °C durante 60 minutos para llevar a cabo una reacción de quinasa. Después, se añadió EDTA a la misma para obtener una concentración final de 40 mM de forma que se finalizó la reacción. A esto se añadió una solución de detección que contenía el anticuerpo antifosfotirosina marcado con Eu PT66 (PerkinElmer) y SureLight APC-SA (PerkinElmer), y cada mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 horas o más. Finalmente, se midió la intensidad de fluorescencia a luz de excitación con una longitud de onda de 337 nm con un PHERAstar FS (BMG Labtech) a las dos longitudes de onda de 620 nm y 665 nm. El nivel de fosforilación se calculó a partir de la relación de la intensidad de fluorescencia en las dos longitudes de onda, y la concentración del compuesto a la que se inhibió la fosforilación en un 50 % se definió como el valor CI_{50} valor (nM).

4) Medición de la actividad inhibidora de AURB (Aurora B)

La actividad inhibidora *in vitro* de los compuestos frente a la quinasa AURB se midió con referencia al procedimiento descrito en el documento JP2008-81492A. La proteína AURB humana recombinante purificada utilizada en la prueba se adquirió de Carna Biosciences, Inc.

Para medir la actividad inhibidora, en primer lugar, los compuestos de prueba se diluyeron de forma individual de forma escalonada con dimetilsulfóxido (DMSO). Posteriormente, se añadieron la proteína AURB, FL-Peptide 21 (caliper Life Sciences, concentración final: 100 nM), cloruro de magnesio (concentración final: 1 mM), ATP (concentración final: 40 μ M) y una solución de un compuesto de prueba en DMSO (concentración final de DMSO: al 5 %) a una solución tampón para la reacción de quinasa (HEPES 20 mM, pH de 7,4, ditiotreitól 2 mM, Tween-20 0,01 %), y cada mezcla se incubó a 25 °C durante 60 minutos para llevar a cabo una reacción de quinasa. Se añadió a esto Progressive Binding Reagent IMAP diluido con Progressive Binding Buffer A de IMAP (dilución 1:500, Molecular Devices, LLC.) para finalizar la reacción de quinasa. La solución de reacción se dejó reposar en un lugar oscuro a temperatura ambiente durante 120 minutos, y el nivel de fosforilación se calculó a partir del grado de polarización de fluorescencia medido con PHERAstar (BMG LABTECH, longitud de onda de excitación: 485 nm, longitud de onda de detección: 520 nm). La concentración del compuesto a la que se inhibió la fosforilación en un 50 % se definió como el valor CI_{50} (nM).

5) Medición de la actividad inhibidora frente a EGFR

En cuanto a las condiciones para la medición de la actividad inhibidora *in vitro* de los compuestos contra la actividad de quinasa EGFR, la lista de precios de los reactivos fungibles de la serie LabChip (marca registrada) de PerkinElmer muestra que FL-Peptide 22 corresponde al péptido sustrato para la medición de la actividad de la quinasa EGFR. Por lo tanto, con referencia a la secuencia de aminoácidos, se preparó un péptido biotinilado (biotina-EEPLYWSFPAK). La proteína EGFR humana recombinante purificada utilizada en la prueba se adquirió de Carna Biosciences, Inc.

Para medir la actividad inhibidora, en primer lugar, los compuestos de prueba se diluyeron de forma individual de forma escalonada con dimetilsulfóxido (DMSO). Posteriormente, se añadieron la proteína EGFR, los péptidos sustrato (concentración final: 250 nM), cloruro de magnesio (concentración final: 10 mM), cloruro de manganeso (concentración final: 10 mM), ATP (concentración final: 1,5 μM) y una solución de un compuesto de prueba en DMSO (concentración final de DMSO: al 2,5 %) a una solución tampón para la reacción de quinasa (Carna Biosciences, Inc.). Cada mezcla se incubó a 25 °C durante 120 minutos para llevar a cabo una reacción de quinasa. Después, se añadió EDTA a la misma para obtener una concentración final de 24 mM de forma que se finalizó la reacción. A esto se añadió una solución de detección que contenía el anticuerpo antifosfotirosina marcado con Eu PT66 (PerkinElmer) y SureLight APC-SA (PerkinElmer), y cada mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 horas o más. Finalmente, se midió la intensidad de fluorescencia a luz de excitación con una longitud de onda de 337 nm con un PHERAstar FS (BMG Labtech) a las dos longitudes de onda de 620 nm y 665 nm. El nivel de fosforilación se calculó a partir de la relación de la intensidad de fluorescencia en las dos longitudes de onda, y la concentración del compuesto a la que se inhibió la fosforilación en un 50 % se definió como el valor CI₅₀ valor (nM).

6) Selectividad para la inhibición de RET

De los valores obtenidos en las secciones 1) a 5) anteriores, se calcularon la actividad inhibidora de SRC CI₅₀ (nM)/la actividad inhibidora CI₅₀ (nM) de RET, la actividad inhibidora de LCK CI₅₀ (nM)/la actividad inhibidora CI₅₀ (nM) de RET, la actividad inhibidora de AURB CI₅₀ (nM)/la actividad inhibidora CI₅₀ (nM) de RET y la actividad inhibidora de EGFR CI₅₀ (nM)/la actividad inhibidora de RET CI₅₀ (nM), y se examinó la selectividad para la inhibición de RET de los compuestos de prueba.

Las Tablas 37 a 44 muestran los resultados. Las tablas 37 a 44 revelan que los compuestos de la presente invención o sales de los mismos, representados por los compuestos de los Ejemplos, presentaron una mayor selectividad para la inhibición de RET sobre SRC, LCK, Aurora B y EGFR, en comparación con el compuesto 1 de los Ejemplos Comparativos. Los compuestos de la presente invención o sales de los mismos también presentaron una excelente selectividad para la inhibición de RET sobre otras quinastas (PI3K, TrkB). Por lo tanto, los resultados sugieren que los compuestos de la presente invención o sales de los mismos tienen un bajo potencial de provocar los efectos secundarios atribuidos a la inhibición de quinastas distintas de RET.

Tabla 37

Compuesto de los ejemplos	CI ₅₀ de SRC (nM)/CI ₅₀ RET (nM)	CI ₅₀ de LCK (nM)/CI ₅₀ RET (nM)	CI ₅₀ de AURB (nM) /CI ₅₀ RET (nM)	CI ₅₀ de EGFR (nM) /CI ₅₀ RET (nM)
1	> 1000	>1000		> 1000
2	> 5000	> 5000	> 1000	> 1000
3	>10000	> 5000	> 1000	> 1000
4	> 1000	> 1000		
5	> 1000			
6	> 1000			
8	> 1000	> 1000	> 1000	
9	> 1000	> 1000		
11	> 1000	> 1000		
12	> 1000	> 1000		> 1000
13	>10000	> 1000		> 5000
14	> 1000	>1000		
15	>10000	> 1000		> 5000
16	> 1000	> 1000	> 1000	
17	> 1000			
18	> 5000	> 1000	> 1000	
19	> 1000	> 1000	>1000	
20	> 1000		> 1000	

ES 2 775 751 T3

(continuación)

Compuesto de los ejemplos	CI50 de SRC (nM)/CI50 RET (nM)	CI50 de LCK (nM)/CI50 RET (nM)	CI50 de AURB (nM) /CI50 RET (nM)	CI50 de EGFR (nM) /CI50 RET (nM)
21	> 1000	> 1000		
22	> 5000	> 1000	> 1000	> 1000
23	>10000	>10000	> 5000	>10000
24	> 1000	> 1000		> 1000
25	> 5000	> 1000		
26	> 5000	> 1000	> 1000	> 1000

Tabla 38

Compuesto de los ejemplos	CI50 de SRC (nM)/CI50 RET (nM)	CI50 de LCK (nM) /CI50 RET (nM)	CI50 de AURB (nM)/CI50 RET (nM)	CI50 de EGFR (nM)/CI50 RET (nM)
27	> 1000			
28	> 1000			
29	>10000	> 1000	> 1000	
30	>10000	> 1000	> 1000	> 1000
31	> 1000	> 1000		
32	> 1000	> 1000		
33	> 1000	> 1000	> 1000	
34	> 1000			
35	> 1000	> 1000	> 1000	
36	>10000	> 1000	> 1000	> 1000
37	>10000	> 5000	> 1000	> 1000
38	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
39	> 5000	> 1000	> 1000	> 1000
40	>10000	> 1000	> 1000	> 1000
41	>10000	> 5000	> 1000	> 1000
42	> 1000	> 1000	> 1000	
43	> 5000	> 1000	> 1000	
44	> 5000	> 1000	> 1000	> 1000
45	> 1000	> 1000		> 1000
46	> 1000	> 1000		> 1000
47	> 1000	> 1000	> 1000	
48	>10000	> 1000	> 1000	> 1000
49	> 1000	> 1000		> 1000
50	> 5000	> 1000	> 1000	

Tabla 39

Compuesto de los ejemplos	CI50 de SRC (nM)/CI50 RET (nM)	CI50 de LCK (nM)/CI50 RET (nM)	CI50 de AURB (nM)/CI50 RET (nM)	CI50 de EGFR (nM)/CI50 RET (nM)
51	> 1000	> 1000	> 1000	
53	>10000	> 1000	> 1000	> 1000
54	>10000	> 1000	> 1000	> 1000
55	>10000	>10000	>10000	>10000
56	>10000	>10000	> 5000	>10000
57	> 5000	> 5000	> 1000	> 1000
58	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
59	>10000	>10000	> 5000	> 5000
60	> 5000	> 5000	> 1000	> 1000
61	> 1000	> 1000	> 1000	
62	> 5000	> 5000	> 5000	> 1000
63	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
64	> 1000	> 1000		
65	>10000	>10000	>10000	> 5000
66	> 1000	> 1000		> 1000
67	> 1000	> 1000		
68	> 1000	> 1000		
69	> 5000	> 5000	> 1000	> 1000
85	>10000	>10000	>10000	> 1000
86	>10000	>10000	> 5000	>10000
87	>10000	>10000	> 10000	>10000
88	>10000	>10000	>10000	>10000
89	>10000	>10000	> 5000	> 5000
90	>10000	>10000	> 10000	> 5000

Tabla 40

Compuesto de los ejemplos	CI50 de SRC (nM)/CI50 RET (nM)	CI50 de LCK (nM)/CI50 RET (nM)	CI50 de AURB (nM)/CI50 RET (nM)	CI50 de EGFR (nM)/CI50 RET (nM)
91	>10000	>10000	>10000	>10000
92	>10000	>10000	> 10000	>10000
93	>10000	>10000	> 5000	> 5000
94	>10000	>10000	>10000	> 5000
95	>10000	>10000	> 10000	> 1000
96	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
97	> 1000	> 1000		> 1000
98	>10000	> 1000	> 1000	> 1000

(continuación)

Compuesto de los ejemplos	CI50 de SRC (nM)/CI50 RET (nM)	CI50 de LCK (nM)/CI50 RET (nM)	CI50 de AURB (nM)/CI50 RET (nM)	CI50 de EGFR (nM)/CI50 RET (nM)
99	> 5000	> 1000	> 1000	> 1000
100	> 5000	> 1000	> 1000	> 1000
101	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
102	> 1000	> 1000		> 1000
103	>10000	>10000	> 5000	> 5000
104	>10000	> 5000	> 1000	>10000
105	>10000	>10000	>10000	>10000
106	> 1000			
107	> 1000			
108	> 1000			
109	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
110	>10000	> 5000	> 1000	> 1000
111	>10000	> 5000	> 5000	>10000
112	>10000	>10000	> 1000	>10000
113	> 1000	> 1000	> 1000	
114	>10000	>10000	>10000	> 5000

Tabla 41

Compuesto de los ejemplos	CI50 de SRC (nM)/CI50 RET (nM)	CI50 de LCK (nM)/CI50 RET (nM)	CI50 de AURB (nM)/CI50 RET (nM)	CI50 de EGFR (nM)/CI50 RET (nM)
115	>10000	> 1000	> 1000	
116	> 1000	> 1000		
117	> 5000			
118	>10000	>10000	> 5000	> 5000
119	>10000	>10000	>10000	> 5000
120	>10000	>10000	> 10000	> 1000
121	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
122	> 1000	> 1000	> 1000	
123	>10000	>10000	>10000	> 1000
124	>10000	> 5000	> 1000	> 5000
125	>10000	>10000	>10000	>10000
126	>10000	>10000	> 10000	> 5000
127	>10000	>10000	> 5000	> 5000
128	>10000	> 5000	> 5000	
129	>10000	>10000	> 5000	> 5000

(continuación)

Compuesto de los ejemplos	CI50 de SRC (nM)/CI50 RET (nM)	CI50 de LCK (nM)/CI50 RET (nM)	CI50 de AURB (nM)/CI50 RET (nM)	CI50 de EGFR (nM)/CI50 RET (nM)
130	> 5000	> 5000	> 5000	> 1000
131	>10000	>10000	> 5000	>10000
132	> 5000	> 5000		> 1000
133	>10000	> 1000	> 1000	> 5000
134	> 5000	> 5000	> 1000	> 1000
135	>10000	>10000	> 1000	> 5000
136	> 1000			
137	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
138	> 5000	> 1000	> 1000	> 1000

Tabla 42

Compuesto de los ejemplos	CI50 de SRC (nM)/CI50 RET (nM)	CI50 de LCK (nM)/CI50 RET (nM)	CI50 de AURB (nM)/CI50 RET (nM)	CI50 de EGFR (nM)/CI50 RET (nM)
139	> 5000	> 5000	> 1000	> 1000
140	> 5000	> 1000		> 1000
141	> 1000	> 1000	> 1000	
142	> 5000	> 5000	> 1000	> 1000
143	>10000	>10000	>10000	> 5000
144	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
145	> 5000	> 5000	> 5000	> 1000
146	> 5000	> 1000	> 1000	> 1000
147	> 5000	> 5000	> 5000	> 1000
148	> 5000	> 5000	> 5000	> 1000
149	> 5000	> 5000	> 5000	> 1000
150	> 5000	> 5000	> 1000	> 1000
151	>10000	>10000	>10000	>10000
152	>10000	>10000	> 10000	> 1000
153	> 5000	> 5000	> 5000	> 1000
154	> 5000	> 5000	> 5000	> 1000
155	>10000	>10000	>10000	>10000
156	>10000	>10000	> 1000	>10000
157	>10000	>10000	>10000	>10000
158	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
159	>10000	>10000	>10000	>10000
160	>10000	>10000	> 10000	>10000

(continuación)

Compuesto de los ejemplos	CI50 de SRC (nM)/CI50 RET (nM)	CI50 de LCK (nM)/CI50 RET (nM)	CI50 de AURB (nM)/CI50 RET (nM)	CI50 de EGFR (nM)/CI50 RET (nM)
161	> 1000	> 1000	> 1000	
162	> 5000	> 5000	> 5000	> 1000

Tabla 43

Compuesto de los ejemplos	CI50 de SRC (nM)/CI50 RET (nM)	CI50 de LCK (nM)/CI50 RET (nM)	CI50 de AURB (nM)/CI50 RET (nM)	CI50 de EGFR (nM)/CI50 RET (nM)
163	>10000	>10000	> 5000	> 5000
164	> 5000	> 5000	> 1000	> 1000
165	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
166	>10000	> 1000	> 1000	> 5000
167	> 5000	> 5000	> 1000	> 1000
168	> 5000	> 1000		> 1000
169	>10000	> 5000	> 5000	> 5000
170	>10000	> 1000	> 1000	> 5000
171	> 5000	> 5000	> 5000	> 1000
172	>10000	>10000	>10000	>10000
173	>10000	>10000	> 10000	> 5000
174	>10000	>10000	> 1000	>10000
175	>10000	>10000	> 5000	> 5000
176	> 5000	> 1000	> 5000	
177	>10000	>10000	> 1000	> 5000
178	>10000	>10000	>10000	> 5000
179	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
180	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
181	>10000	>10000	>10000	>10000
182	>10000	>10000	> 10000	> 5000
183	>10000	>10000	> 5000	>10000
184	>10000	>10000	> 1000	> 1000
185	>10000	>10000	> 5000	>10000
186	>10000	>10000	>10000	>10000

Tabla 44

Compuesto de los ejemplos	CI50 de SRC (nM)/CI50 RET (nM)	CI50 de LCK (nM)/CI50 RET (nM)	CI50 de AURB (nM) /CI50 RET (nM)	CI50 de EGFR (nM) /CI50 RET (nM)
187	>10000	>10000	>10000	> 5000
188	>10000	>10000	> 5000	> 5000

(continuación)

Compuesto de los ejemplos	CI50 de SRC (nM)/CI50 RET (nM)	CI50 de LCK (nM)/CI50 RET (nM)	CI50 de AURB (nM) /CI50 RET (nM)	CI50 de EGFR (nM) /CI50 RET (nM)
189	>10000	>10000	>10000	> 5000
190	> 1000	> 1000		> 1000
191	>10000	> 5000	> 5000	> 5000
192	>10000	>10000	>10000	> 5000
193	>10000	>10000	>10000	>10000
194	> 1000	> 1000	> 1000	
195	>10000	>10000	>10000	>10000
196	>10000	>10000	>10000	>10000
197	>10000	>10000	> 10000	> 5000
198	>10000	>10000	>10000	>10000
199	>10000	>10000	>10000	> 5000
200	>10000	>10000	> 1000	> 5000
203	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
204	> 1000			
205	>10000	>10000	> 5000	>10000
206	>10000	>10000	>10000	>10000
207	> 1000	> 1000	> 1000	
Compuesto 1 de ejemplos comparativos	10	12		

Ejemplo de prueba 3: Actividad inhibidora frente a la mutación de resistencia de RET (*in vitro*)

5 1) Medición de la actividad inhibidora frente a RET (V804L)

En cuanto a las condiciones para la medición de la actividad inhibidora *in vitro* de los compuestos contra la actividad de quinasa RET (V804L) (es decir, RET con la mutación V804L), el sitio de internet de AnaSpec afirma que Srctide (GEEPLYWSFPAKKK) corresponde al péptido sustrato para la reacción para medir la actividad de quinasa RET. Por lo tanto, la secuencia de aminoácidos se modificó parcialmente y se biotiniló para preparar péptidos biotinilados (biotina-EEPLYWSFPAKKK). La proteína RET (V804L) humana recombinante purificada utilizada en la prueba se adquirió en Eurofins.

Para medir la actividad inhibidora, en primer lugar, los compuestos de prueba se diluyeron de forma individual de forma escalonada con dimetilsulfóxido (DMSO). Posteriormente, se añadieron la proteína RET (V804L), los péptidos sustrato (concentración final: 250 nM), cloruro de magnesio (concentración final: 10 mM), ATP (concentración final: 10 µM) y una solución de un compuesto de prueba en DMSO (concentración final de DMSO: al 5 %) a un tampón para la reacción de quinasa (Tris 13,5 mM, pH de 7,5, ditiotreitól 2 mM, Tween-20 al 0,009 %). Cada una de las mezclas se incubó a 25 °C durante 120 minutos para llevar a cabo una reacción de quinasa. Después, se añadió EDTA a la misma para obtener una concentración final de 40 mM de forma que se finalizó la reacción. A esto se añadió una solución de detección que contenía el anticuerpo antifosfotirosina marcado con Eu PT66 (PerkinElmer) y SureLight APC-SA (PerkinElmer), y cada mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 horas o más. Finalmente, se midió la intensidad de fluorescencia a luz de excitación con una longitud de onda de 337 nm con un PHERAstar FS (BMG Labtech) a las dos longitudes de onda de 620 nm y 665 nm. El nivel de fosforilación se calculó a partir de la relación de la intensidad de fluorescencia en las dos longitudes de onda, y la concentración del compuesto a la que se inhibió la fosforilación en un 50 % se definió como el valor CI₅₀ valor (nM).

2) Medición de la actividad inhibidora frente a RET (V804M)

La actividad de quinasa RET (V804M) (es decir, RET con la mutación V804M) se midió utilizando la proteína RET (V804M) humana recombinante purificada adquirida en Eurofins, con una concentración final de ATP de 13 μ M en el sistema de reacción de quinasa, siguiendo el procedimiento 1) para la otra parte.

Las tablas 45 a 48 muestran la CI_{50} (nM) de la actividad inhibidora frente a RET con la mutación de resistencia de los compuestos de los Ejemplos, de Vandetanib y de los compuestos 1 a 4 de los Ejemplos Comparativos.

Se sabe que Vandetanib tiene una alta actividad inhibidora frente a RET (Carlomagno F. Cancer Res. 15 de Dic. 2002; 62(24): 7284-90). Sin embargo, Vandetanib presentó una actividad inhibidora significativamente baja frente a RET (V804L) y RET (V804M).

Los compuestos 1 a 4 de los Ejemplos Comparativos también presentaron una actividad inhibidora significativamente baja frente a RET (V804L) y RET (V804M).

Se informa que alectinib presenta un efecto inhibidor sobre RET (V804L) y tiene una CI_{50} (nM) de 32 *in vitro* (Mol Cancer Ther. Dic. 2014; 13 (12): 2910-8). Los compuestos de la presente invención o sales de los mismos representados por los compuestos de los Ejemplos presentaron una excelente actividad inhibidora frente a RET (V804L) a un nivel equivalente o superior al de Alectinib. Los compuestos de la presente invención o sales de los mismos representados por los compuestos de los Ejemplos también presentaron una actividad inhibidora alta frente a RET (V804M). Los resultados sugieren que los compuestos de la presente invención o sales de los mismos tienen un efecto antitumoral sobre cánceres y tumores que expresan RET con mutación en su sitio de vigilancia (por ejemplo, V804L y V804M).

Tabla 45

Compuesto de los ejemplos	CI_{50} de RET (V804L) (nM)	CI_{50} de RET (V804M) (nM)	Compuesto de los ejemplos	CI_{50} de RET (V804L) (nM)	CI_{50} de RET (V804M) (nM)
1	3,8	13,9	26	4,1	16,3
2	2,1	8,9	27	25,7	
3	0,9	2,8	28	14,4	
4	6,8		29	1,0	3,8
5	10,1		30	2,6	16,0
6	3,0	17,6	31	7,4	
7	13,2		32	9,0	
8	22,0		33	16,6	
9	4,9		34	6,0	19,9
10	16,4		35	4,6	14,9
11	6,6		36	2,8	11,5
12	6,0		37	0,9	1,9
13	1,4	4,3	38	10,4	
14	7,6		39	3,8	15,0
15	1,5	5,2	40	0,7	2,2
16	27,7		41	1,9	17,5
17	9,4		42	16,0	
18	2,3	8,3	43	2,6	8,4
19	6,4		44	3,0	13,4
20	8,0		45	9,7	
21	12,6		46	6,6	

ES 2 775 751 T3

(continuación)

Compuesto de los ejemplos	CI50 de RET (V804L) (nM)	CI50 de RET (V804M) (nM)	Compuesto de los ejemplos	CI50 de RET (V804L) (nM)	CI50 de RET (V804M) (nM)
22	3,7	14,6	47	10,4	
23	0,7	2,1	48	4,0	
24	6,4		49	5,6	19,4
25	3,8	14,9	50	4,7	

Tabla 46

Compuesto de los ejemplos	CI50 de RET (V804L) (nM)	CI50 de RET (V804M) (nM)	Compuesto de los ejemplos	CI50 de RET (V804L) (nM)	CI50 de RET (V804M) (nM)
51	8,1		88	0,4	0,9
52	19,2		89	0,6	2,4
53	1,9	7,7	90	0,9	3,2
54	1,6	13,5	91	0,3	1,0
55	1,1	3,7	92	1,4	5,1
56	1,2	5,8	93	0,9	2,9
57	2,3	10,7	94	0,8	3,1
58	8,3		95	0,3	1,3
59	0,3	0,8	96	4,6	
60	10,6		97	8,1	
61	16,6		98	1,9	6,6
62	5,5	14,6	99	3,5	13,6
63	12,1		100	3,9	15,3
65	4,2	13,6	101	11,5	
66	6,0		102	9,5	
67	22,7		103	0,3	1,0
68	9,8		104	0,4	1,1
69	5,5	20,2	105	0,4	1,0
73	23,6		106	5,3	17,9
79	25,5		107	3,5	10,3
80	30,6		108	3,6	18,3
81	23,2		109	12,8	
85	0,7	1,8	110	0,8	2,9
86	0,3	1,0	111	1,8	4,3
87	0,6	2,0	112	0,5	1,2

Tabla 47

Compuesto de los ejemplos	CI50 de RET (V804L) (nM)	CI50 de RET (V804H) (nM)	Compuesto de los ejemplos	CI50 de RET (V804L) (nM)	CI50 de RET (V804M) (nM)
113	20,6		137	4,3	
114	1,6	5,0	138	3,3	19,7
115	1,0	2,5	139	7,2	
116	4,3	18,1	140	2,2	11,0
117	2,7	10,3	141	15,3	
118	1,9	5,7	142	6,1	20,1
119	1,7	6,2	143	0,6	1,6
120	1,2	3,6	144	8,7	
121	6,4		145	4,7	16,3
122	12,4		146	3,0	12,8
123	1,8	5,8	147	11,7	
124	1,4	3,7	148	6,1	15,6
125	0,6	2,5	149	4,8	
126	2,0	5,9	150	7,5	
127	1,3	7,5	151	0,3	0,3
128	0,9	2,9	152	0,3	0,6
129	1,2	3,8	153	6,7	19,5
130	4,1	13,5	154	6,1	
131	0,5	1,4	155	0,5	1,8
132	3,7	14,2	156	0,5	1,6
133	2,3	8,4	157	0,3	1,0
134	6,0	18,2	158	6,8	19,1
135	1,9	7,1	159	0,5	1,6
136	13,2		160	0,6	1,4

Tabla 48

Compuesto de los ejemplos	CI50 de RET (V804L) (nM)	CI50 de RET (V804M) (nM)	Compuesto de los ejemplos	CI50 de RET (V804L) (nM)	CI50 de RET (V804M) (nM)
161	5,1	16,0	185	1,0	3,4
162	2,8	11,8	186	0,7	1,8
163	0,7	1,5	187	2,7	8,4
164	8,6		188	0,7	2,2
165	7,3		189	3,7	11,9
166	1,5	5,7	190	24,2	
167	7,9	17,9	191	1,1	3,3
168	5,2	15,6	192	2,7	10,6

(continuación)

Compuesto de los ejemplos	CI50 de RET (V804L) (nM)	CI50 de RET (V804M) (nM)	Compuesto de los ejemplos	CI50 de RET (V804L) (nM)	CI50 de RET (V804M) (nM)
169	0,3	0,8	193	0,6	2,0
170	1,8	8,0	195	1,1	3,8
171	12,1		196	1,1	3,1
172	1,2	4,4	197	1,5	5,3
173	1,5	5,0	198	0,8	2,6
174	1,1	4,1	199	0,8	1,3
175	0,4	3,4	200	1,8	5,9
176	2,3	9,4	203	23,3	
177	1,8	7,0	205	0,7	6,6
178	1,9	5,6	206	1,1	5,2
179	14,4		Vandetanib	4748	4330
180	4,5	10,2	Compuesto 1 de ejemplos comparativos	3288	3434
181	1,3	3,5	Compuesto 2 de ejemplos comparativos	561	774
182	1,0	3,3	Compuesto 3 de ejemplos comparativos	1410	3785
183	1,1	2,8	Compuesto 4 de ejemplos comparativos	>10000	>10000
184	3,7	12,5			

Ejemplo de prueba 4: Evaluación de la estabilidad en microsoma hepático

- 5 Se añadieron de forma individual soluciones de los compuestos de prueba en DMSO/acetonitrilo (la concentración final de cada compuesto de prueba fue 1 μ M, la concentración final de DMSO fue del 0,01 % y la concentración final de acetonitrilo fue del 1 %) a una solución de mezcla de microsomas hepáticos (microsomas hepáticos de ratón con una concentración final de 0,25 mg/ml, un tampón de fosfato de potasio con una concentración final de 100 mM y cloruro de magnesio con una concentración final de 3 mM), y cada mezcla se preincubó a 37 °C durante 5 minutos.
- 10 Se añadió un sistema generador de NADPH (glucosa-6-fosfato con una concentración final de 10 mM, nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidada con una concentración final de 1 mM y glucosa-6-fosfato deshidrogenasa con una concentración final de 1 unidad/ml) a una porción de cada solución de mezcla y se inició una reacción metabólica. Después de una incubación a 37 °C durante 30 minutos, se añadió una cantidad doble de etanol a la misma para finalizar la reacción, obteniendo de este modo muestras posreacción. Se añadió una cantidad doble de etanol a cada una de las soluciones de mezcla restantes, y se añadió además un sistema generador de NADPH a las mismas, obteniendo de este modo muestras prerreacción. Las muestras prerreacción y las muestras posreacción se centrifugaron a 2000xg, y su sobrenadante se filtró a través de un filtro de vidrio. Después, cada filtrado se introdujo en LC-MS/MS, y se detectaron los picos de MS/MS de los compuestos de prueba. A partir de la relación del pico de MS/MS posreacción con respecto al pico de MS/MS prerreacción de los compuestos de prueba, se calculó el porcentaje de los compuestos de prueba restantes (% restante).
- 20

25 La Tablas 49 muestra los resultados. Mientras que los compuestos 1 y 2 de los Ejemplos Comparativos tenían un porcentaje restante del 0 % en cualquier caso, los compuestos de la presente invención o sales de los mismos representados por los compuestos de los Ejemplos tenían un alto porcentaje restante. Esto indica que los compuestos de la presente invención o sales de los mismos son significativamente más estables en el microsoma hepático de ratón que los compuestos de los Ejemplos Comparativos.

Tabla 49

Compuesto de los ejemplos	Restante (%)								
2	64	93	53	132	77	175	66		
26	60	94	60	133	70	176	70		
30	54	96	71	134	79	177	72		
33	57	97	70	135	67	178	88		
35	58	99	51	136	78	179	85		
36	73	100	76	137	53	181	62		
41	56	101	68	138	68	182	61		
45	66	102	60	140	52	183	77		
46	65	103	60	141	68	184	58		
48	58	104	52	143	68	185	80		
49	67	105	52	144	79	187	68		
50	53	107	63	145	72	188	68		
55	56	108	60	147	68	190	58		
56	62	109	68	148	61	191	53		
57	86	113	79	149	62	192	79		
58	76	114	55	150	78	193	51		
60	81	116	55	152	57	194	67		
61	81	117	53	154	50	195	70		
64	89	118	73	155	64	196	53		
65	79	119	70	156	67	197	52		

(continuación)

Compuesto de los ejemplos	Restante (%)	Compuesto de los ejemplos	Restante (%)	Compuesto de los ejemplos	Restante (%)	Compuesto de los ejemplos	Restante (%)	Compuesto de los ejemplos	Restante (%)
69	69	120	72	157	59	198	57		
80	50	121	74	158	85	199	80		
85	79	122	62	159	78	203	68		
86	66	125	74	161	68	204	83		
87	63	126	69	162	76	205	58		
88	59	127	70	165	90	206	77		
89	69	128	82	167	80	207	72		
90	67	129	54	171	77	Compuesto 1 de ejemplos comparativos	0		
91	65	130	84	172	61	Compuesto 2 de ejemplos comparativos	0		
92	67	131	55	174	72				

Ejemplo de prueba 5: Evaluación de la absorción oral

Los compuestos de la presente invención se suspendieron o disolvieron en HPMC al 0,5 % y ácido clorhídrico 0,1 N, y se administraron por vía oral a ratones BALB/cA. En un punto de tiempo a las 0,5, 1, 2, 4 y 6 horas después de la administración oral, se recogió sangre de los ratones del fondo de ojo para obtener plasma. Se midió por LC-MS/MS la concentración de los compuestos en el plasma obtenido, y se evaluó la absorción oral.

Los resultados revelan que la concentración de los compuestos de la presente invención en plasma era suficiente, lo que indica una excelente absorción oral.

Ejemplo de prueba 6: Evaluación del efecto inhibitor del crecimiento celular (1)

Se realizó una prueba de citotoxicidad *in vitro* sobre células TT (una línea celular de cáncer de tiroides humano con mutación activadora de RET (C634W)).

Se inoculó una suspensión de células TT preparada con medio F12K de Ham (modificado por Kaighn) (Life Technologies Japón) que contenía SFB al 10 % en cada pocillo de una microplaca de fondo plano de 96 pocillos en una cantidad de 5×10^3 células/pocillo (0,15 ml), y se cultivó en un incubador que contenía dióxido de carbono al 5 % a 37 °C durante una noche (día 0). Los compuestos de la presente invención se disolvieron individualmente en dimetilsulfóxido para obtener una concentración de 10 mM, y se diluyeron adicionalmente con medio RPMI1640 que contenía SBF al 10 % (producido por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), de modo que los compuestos de la presente invención tuvieran respectivamente una concentración final de 40, 12, 4, 1,2, 0,4, 0,12, 0,04 y 0,012 μ M. Los compuestos de diferentes concentraciones se añadieron de forma individual a los pocillos de la placa de cultivo que contenía las células TT descritas anteriormente en una cantidad de 0,05 ml/pocillo (día 1), y se cultivaron en un incubador que contenía dióxido de carbono al 5 % a 37 °C durante 7 días. Después del cultivo (día 8), se retiraron 0,1 ml del medio de cada pocillo y se añadieron 0,1 ml de un reactivo CellTiter Glo 2.0 (Promega Corporation), que es un reactivo de detección de luminiscencia de ATP intracelular, seguido de agitación durante 1 minuto. Después de agitar, cada cultivo se dejó reposar a temperatura ambiente durante 15 minutos y se midió la quimioluminiscencia con un luminómetro para usarla como un índice del número de células viables. Se calculó la velocidad de crecimiento desde el día 1 a diferentes concentraciones de los compuestos a partir de las siguientes ecuaciones, dependiendo del valor de $T_{día 8}$ y $C_{día 1}$, para determinar la concentración (ICr_{50} (nM)) de los compuestos de prueba capaz de suprimir el crecimiento celular en un 50 %.

1) $T_{día 8} \geq C_{día 1}$

$$\text{Velocidad de crecimiento (\%)} = (T_{día 8} - C_{día 1}) / (C_{día 8} - C_{día 1}) \times 100$$

2) $T_{día 8} < C_{día 1}$

$$\text{Velocidad de crecimiento (\%)} = (T_{día 8} - C_{día 1}) / (C_{día 1}) \times 100$$

T: La absorbancia del pocillo al que se añadió un compuesto de prueba.

C: La absorbancia del pocillo al que no se añadió un compuesto de prueba.

Día 1: El día en que se añadió un compuesto de prueba.

Día 8: El día en que se realizó la evaluación.

La Tablas 50 muestra los resultados. Los compuestos de la presente invención presentaron un alto efecto inhibitor del crecimiento frente a las células TT.

Tabla 50

Ejemplo N.º	ICr50 de células TT (nM)	Ejemplo N.º	ICr50 de células TT (nM)
59	11	152	<3
85	10	155	10
86	5	157	5
87	8	160	6
88	<3	163	17
90	20	169	4
91	6	174	19

(continuación)

Ejemplo N.º	ICr50 de células TT (nM)	Ejemplo N.º	ICr50 de células TT (nM)
93	16	183	4
94	13	186	9
95	12	188	13
103	5	191	13
104	6	193	20
105	<3	197	18
111	15	198	7
114	20	199	20
125	12	205	4
131	6	206	4
143	7		

Ejemplo de prueba 7: Evaluación del efecto inhibitor del crecimiento celular (2)

- 5 Se realizó una prueba de citotoxicidad *in vitro* sobre células LC-2/ad (una línea celular de adenocarcinoma de pulmón humano con un gen de fusión de CCDC6-RET).

10 Se inoculó una suspensión de células LC-2/ad preparada con un medio RPMI1640 que contenía SFB al 10 % en cada pocillo de una microplaca de fondo plano de 96 pocillos en una cantidad de 5×10^3 células/pocillo (0,15 ml), y se cultivó en un incubador que contenía dióxido de carbono al 5 % a 37 °C durante una noche (día 0). Los compuestos de la presente invención se disolvieron individualmente en dimetilsulfóxido para obtener una concentración de 10 mM, y se diluyeron adicionalmente con medio RPMI1640 que contenía SBF al 10 %, de manera que los compuestos de la presente invención tuvieran respectivamente una concentración final de 40, 12, 4, 1,2, 0,4, 0,12, 0,04 y 0,012 μ M. Los compuestos de diferentes concentraciones se añadieron de forma individual a cada pocillo de la placa de cultivo que contenía las células LC-2/ad descritas anteriormente en una cantidad de 0,05 ml/pocillo (día 1), y se cultivaron en un incubador que contenía dióxido de carbono al 5 % a 37 °C durante 7 días. Después del cultivo (día 8), se retiraron 0,1 ml del medio de cada pocillo y se añadieron 0,1 ml de un reactivo CellTiter Glo 2.0 (Promega Corporation), que es un reactivo de detección de luminiscencia de ATP intracelular, seguido de agitación durante 5 minutos. Después de agitar, cada cultivo se dejó reposar a temperatura ambiente durante 15 minutos y se midió la quimioluminiscencia con un luminómetro para usarla como un índice del número de células viables. La concentración (ICr₅₀ (nM)) se determinó de la misma manera que en el Ejemplo de Prueba 6, dependiendo del valor de T_{día 8} y C_{día 1}.

25 La Tabla 51 muestra los resultados. Los compuestos de la presente invención presentaron un alto efecto inhibitor del crecimiento.

Tabla 51

Ejemplo N.º	ICr50 de células LC-2/ad (nM)
85	17,7
87	55,4
88	44,6
89	59,5
90	90,6
91	30,9

Ejemplo de prueba 8: Evaluación del efecto inhibitor del crecimiento celular (3)

- 30 Se realizó una prueba de citotoxicidad *in vitro* sobre células Ba/F3_TEL-RET V804L (una célula Ba/F3 en la que se

introdujo un gen de fusión de TEL-RET con la mutación V804L del vigilante).

Las células Ba/F3_TEL-RET V804L se obtuvieron mediante la introducción de ADN plasmídico que se preparó introduciendo la mutación V804L en el gen RET de un gen de fusión de TEL-RET en células Ba/F3 con una técnica convencional. Se inoculó una suspensión de células Ba/F3_TEL-RET V804L preparada con un medio RPMI1640 que contenía SFB al 10 % en cada pocillo de una microplaca de fondo plano de 96 pocillos en una cantidad de 1×10^3 células/pocillo (0,075 ml). Los compuestos de la presente invención se disolvieron individualmente en dimetilsulfóxido para obtener una concentración de 10 mM, y se diluyeron adicionalmente con medio RPMI1640 que contenía SFB al 10 %, de manera que los compuestos de la presente invención tuvieran respectivamente una concentración final de 40, 12, 4, 1,2, 0,4, 0,12, 0,04 y 0,012 μ M. Los compuestos de diferentes concentraciones se añadieron de forma individual a cada pocillo de la placa de cultivo que contenía las células Ba/F3_TEL-RET V804L descritas anteriormente en una cantidad de 0,025 ml/pocillo (día 1), y se cultivaron en un incubador que contenía dióxido de carbono al 5 % a 37 °C durante 4 días. Después del cultivo (día 4), se añadieron al mismo 0,1 ml de un reactivo CellTiter Glo 2.0 (Promega Corporation), que es un reactivo de detección de luminiscencia de ATP intracelular, seguido de agitación durante 5 minutos. Después de agitar, cada cultivo se dejó reposar a temperatura ambiente durante 15 minutos y se midió la quimioluminiscencia con un luminómetro para usarla como un índice del número de células viables. La evaluación se realizó el día 4 y la concentración (IC_{50} (nM)) se determinó de la misma manera que en el Ejemplo de Prueba 6, dependiendo del valor de $T_{día 8}$ y $C_{día 1}$.

La Tabla 52 muestra los resultados. La IC_{50} de Alectinib, conocido por su efecto inhibitor frente a la mutación de RET V804L, fue de 206 (nM). En comparación, los compuestos de la presente invención presentaron un efecto inhibitor del crecimiento muy superior frente a las células Ba/F3_TEL-RET V804L.

Tabla 52

Ejemplo N.º	IC_{50} (nM) de Ba/F3_TEL-RET V804L	Ejemplo N.º	Cr_{50} (nM) de Ba/F3_TEL-RET V804L
85	8	127	15
86	5	131	5
87	5	143	8
88	<3	152	8
89	14	155	7
92	16	157	<3
93	12	163	9
94	12	166	9
103	9	169	<3
104	3	174	15
105	4	185	11
110	13	188	6
112	20	200	16
124	19		

Ejemplo de prueba 9: Evaluación del efecto inhibitor del crecimiento celular (4)

Se realizó una prueba inhibitora del crecimiento celular *in vitro* sobre células Ba/F3_BCR-RET V804M (una célula Ba/F3 en la que se introdujo un gen de fusión de BCR-RET con la mutación V804M del vigilante).

Se inoculó una suspensión de células Ba/F3_BCR-RET V804M preparada con un medio RPMI1640 que contenía SFT al 10 % e IL3 (interleucina 3) 2 ng/ml en cada pocillo de una placa de 384 pocillos en una cantidad de 5×10^3 células/pocillo (0,05 ml). Los compuestos de la presente invención se disolvieron individualmente en dimetilsulfóxido para obtener una concentración de 10 mM, y se diluyeron adicionalmente con medio de manera que los compuestos de la presente invención tuvieran respectivamente una concentración final de 1000, 300, 100, 30, 10, 3, 1 y 0,3 μ M. Los compuestos de diferentes concentraciones se añadieron de forma individual a cada pocillo de la placa de cultivo que contenía las células Ba/F3_BCR-RET V804M descritas anteriormente en una cantidad de 50 nl/pocillo (día 1), y se cultivaron en un incubador que contenía dióxido de carbono al 5 % a 37 °C durante 2 días. Después del cultivo (día 3), se añadieron al mismo 0,015 ml de CellTiter Glo (Promega Corporation), que es un reactivo de detección de luminiscencia de ATP intracelular, y se midió la quimioluminiscencia con un luminómetro

para usarla como un índice del número de células viables. La concentración del compuesto (CI₅₀ (nM)) a la que la viabilidad celular en el día 3 se inhibió en un 50 % se determinó a partir de la siguiente ecuación.

$$\text{Tasa de supervivencia (\%)} = (T_{\text{día 3}}) / (C_{\text{día 3}}) \times 100$$

5

T: La absorbancia del pocillo al que se añadió un compuesto de prueba.

C: La absorbancia del pocillo al que no se añadió un compuesto de prueba.

Día 1: El día en que se añadió un compuesto de prueba.

Día 3: El día en que se realizó la evaluación.

10

La Tabla 53 muestra los resultados. Los compuestos de la presente invención presentaron un alto efecto inhibitor del crecimiento sobre las células Ba/F3 BCR-RET V804M.

Tabla 53

Ejemplo N.º	CI50 (nM) de Ba/F3_BCR-RET V804M	Ejemplo N.º	CI50 (nM) de Ba/F3_BCR-RET V804M
85	6,5	155	6,7
86	5,7	157	4,5
87	9,7	159	12,6
88	3,1	160	7,8
90	17,1	169	4,7
91	5,3	174	11,6
93	10,1	181	12,4
94	12,0	182	11,3
103	6,9	183	7,9
105	3,9	185	11,1
111	8,3	186	8,6
112	8,4	193	7,9
131	8,9	198	7,2
143	4,6	206	10,6
152	4,4		

15

Ejemplo de prueba 10: Evaluación del efecto antitumoral *in vivo* utilizando células TT (línea celular de cáncer de tiroides humano con mutación activadora de RET) implantadas por vía subcutánea en un modelo de ratones

20

Las líneas celulares de cáncer de tiroides humano (TT) se implantaron por vía subcutánea en el flanco derecho de ratones machos BALB/cA Jcl-nu/nu de 6 a 7 semanas de edad. Después de aproximadamente 2 a 3 semanas desde la implantación celular, se midieron la longitud (mm) y el ancho (mm) de los tumores encontrados en los cuerpos de los ratones. Después de calcular el volumen de sus tumores (volumen tumoral: VT), los ratones se dividieron en grupos (n = 5 o 6) para que los grupos tuvieran un VT medio sustancialmente igual. El día en que los ratones se dividieron en grupos se determinó como el "día de agrupamiento" (día 0 o 1).

25

Las soluciones de prueba conteniendo los compuestos de la presente invención se prepararon a una dosis de 50, 100 o 150 mg/kg/día, y se administraron por vía oral a los ratones durante 14 días consecutivos (el primer día de administración es el día 1). A un grupo de control se le administró un disolvente (HPMC al 0,5 %/HCl 0,1 N).

30

Para determinar el índice del efecto antitumoral, se midió el día 15 el VT de cada grupo al que se administró fármaco y el volumen tumoral el día 15 con respecto al volumen tumoral el día de agrupamiento (día 0 o 1) (volumen tumoral relativo: VTR) y T/C (%) se calcularon a partir de las siguientes ecuaciones, y se evaluó el efecto antitumoral. Cuando un grupo al que se había administrado cualquiera de los compuestos de la presente invención (grupo de tratamiento con compuesto de prueba) presentó un VTR medio estadísticamente significativamente menor (prueba de Dunnett, p <0,05) que el VTR medio del grupo de control, se determinó que estaba presente un efecto antitumoral. Las Fig. 1 y 2 y las tablas 54 y 55 muestran los resultados. En las Figuras, el símbolo "*" indica una diferencia estadísticamente significativa.

35

$$VT \text{ (mm}^3\text{)} = (\text{largo} \times \text{ancho}^2) / 2$$

$$VTR = (VT \text{ el día 15}) / (VT \text{ el día 0 o día 1})$$

$$T/C(\%) = (\text{el VTR medio de un grupo de tratamiento con compuesto de prueba}) / (\text{el VTR medio del grupo de control}) \times 100$$

Para determinar el índice de la toxicidad, el peso corporal (peso corporal: PC (g)) de los ratones se midió a lo largo del tiempo, y el cambio de peso corporal medio (cambio de peso corporal: CPC (%)) desde el día de agrupamiento (día 0 o día 1) hasta el día 15 se calculó a partir de la siguiente ecuación (n: el día en que se midió el peso corporal 2 veces/semana, y el día de medición final fue el día 15, en el que se realizó la evaluación final). Las Fig. 3 y 4 muestran los resultados.

$$CPC(\%) = [(PC \text{ el día } n) - (PC \text{ el día 0 o el día 1})] / (PC \text{ el día 0 o el día 1}) \times 100$$

Los compuestos de la presente invención presentaron un notable efecto antitumoral en la línea TT de cáncer de tiroides humano con mutación activadora de RET, la cual se implantó por vía subcutánea en ratones desnudos. No se observó toxicidad, tal como pérdida de peso.

Tabla 54

Nombre del compuesto	Dosis (mg/kg/día)	Número de animales	VT (mm ³)		VTR	T/C (%)
			Día 0	Día 15	Día 15	
			Media ± ET	Media ± ET	Media ± ET	
Control	-	5	168,64 ± 17,09	604,38 ± 55,15	3,70 ± 0,43	100
Ejemplo 85	100	5	169,45 ± 16,73	139,42 ± 10,17	0,87 ± 0,13	23

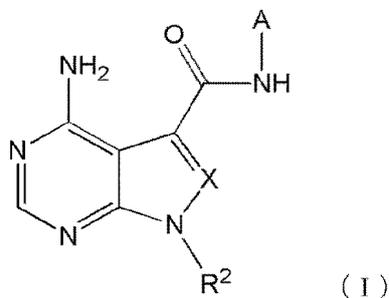
Tabla 55

Nombre del compuesto	Dosis (mg/kg/día)	Número de animales	VT (mm ³)		VTR	T/C (%)
			Día 1	Día 15	Día 15	
			Media ± ET	Media ± ET	Media ± ET	
Control	-	6	133,53 ± 9,05	401,04 ± 32,06	3,07 ± 0,33	100
Ejemplo 90	50	6	131,00 ± 7,73	128,26 ± 14,57	0,97 ± 0,07	32
Ejemplo 89	150	6	128,61 ± 7,79	90,24 ± 9,95	0,69 ± 0,05	23
Ejemplo 87	50	6	129,35 ± 8,52	137,42 ± 17,76	1,05 ± 0,09	34

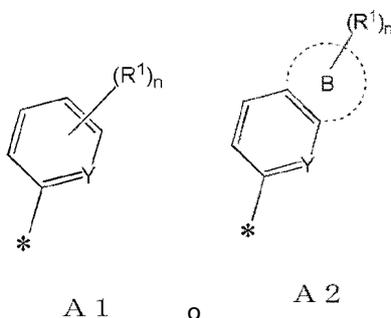
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la Fórmula (I) a continuación o una sal del mismo para su uso en la prevención o el tratamiento de un tumor maligno:

5



en donde en la Fórmula (I), A es



10

en donde R¹ es

halógeno,

ciano,

15

nitro,

alquilo C1-C6 sustituido o sin sustituir,

alcoxi C1-C6 sustituido o sin sustituir,

alqueno C2-C6 sustituido o sin sustituir,

alquino C2-C6 sustituido o sin sustituir,

20

amino sustituido o sin sustituir, o

un grupo heterocíclico, insaturado, monocíclico o policíclico, de 4 a 10 miembros, sustituido o sin sustituir que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre,

Y es N o CH, y

n es un número entero de 0 a 2,

25

en donde cuando n es 2, los dos R¹ pueden ser idénticos o diferentes entre sí;

en la Fórmula A2, el grupo:



30

forma, junto con el fenilo o el piridinilo a los que este grupo está unido, hidrocarburo aromático C8-C14 policíclico o un grupo heterocíclico insaturado, policíclico, de 8 a 14 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

R² es

35

alquilo C3-C10 sustituido o sin sustituir,

cicloalquilo C3-C7 sustituido o sin sustituir,

cicloalquilo puenteado C4-C12 sustituido o sin sustituir,

alqueno C2-C6 sustituido o sin sustituir,

cicloalqueno C3-C7 sustituido o sin sustituir, o

40

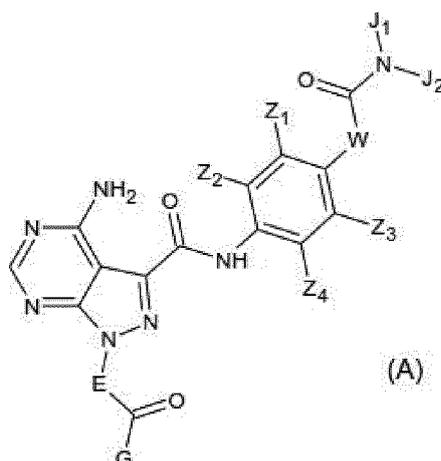
un grupo heterocíclico, saturado, monocíclico o policíclico, de 4 a 10 miembros, sustituido o sin sustituir que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre,

con la condición de que cuando cada grupo representado por R² tenga un sustituyente, el sustituyente no debe ser un grupo heterocíclico saturado sustituido o no sustituido que pueda tener al menos un heteroátomo idéntico

o diferente seleccionado entre oxígeno y azufre, y tenga al menos un átomo de nitrógeno; y
 X es N o
 CR³, en donde R³ es

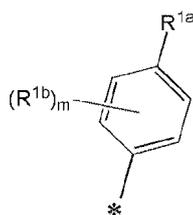
- 5 hidrógeno,
 halógeno,
 ciano,
 nitro,
 10 alquilo C1-C6 sustituido o sin sustituir,
 alcoxi C1-C6 sustituido o sin sustituir,
 alquilitio C1-C6 sustituido o sin sustituir,
 cicloalquilo C3-C7 sustituido o sin sustituir,
 alqueno C2-C6 sustituido o sin sustituir,
 alquino C2-C6 sustituido o sin sustituir,
 15 amino sustituido o sin sustituir,
 carbamóilo sustituido o sin sustituir,
 hidrocarburo aromático C6-C14 sustituido o sin sustituir, o
 un grupo heterocíclico, saturado o insaturado, monocíclico o policíclico, de 4 a 10 miembros, sustituido o sin
 20 sustituido, que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno
 y azufre,

siempre que el compuesto no esté representado por la siguiente fórmula (A):



- 25 en donde E representa un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno, de 4 a 10 miembros,
 opcionalmente sustituido;
 G representa -C(R₄)=C(R₅)(R₆);
 30 Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ son un átomo de hidrógeno, o al menos tres de Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ son un átomo de hidrógeno y el
 Z restante es un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alqueno C2-C6, un grupo alcoxi C1-C6
 opcionalmente sustituido, un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente
 sustituido o un grupo heterocíclico insaturado, de 4 a 10 miembros;
 W representa -CH₂-, un átomo de oxígeno o -NH-;
 35 J₁ y J₂ son iguales o diferentes entre sí y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C1-C6
 opcionalmente sustituido, un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido o un grupo de hidrocarburo
 aromático C6-C14 opcionalmente sustituido o J₁ y J₂ forman opcionalmente, junto con el átomo de nitrógeno
 unido al mismo, un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno, de 4 a 8 miembros, opcionalmente
 sustituido; y
 40 R₄, R₅ y R₆ son iguales o diferentes entre sí y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo
 C1-C6 opcionalmente sustituido.

2. El compuesto o una sal del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde cuando A es A1, A1
 es



en donde R^{1a} es

alquilo C1-C6 que puede estar sustituido con alcoxi C1-C6 o alquiltio C1-C6, en donde el hidrógeno contenido en el alcoxi C1-C6 puede reemplazarse por 1 o más átomos de deuterio,

alquenilo C2-C6,

alquinilo C2-C6,

amino que puede estar sustituido con uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o policíclicos, de 4 a 10 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o hidrocarburo aromático C6-C14, o

un grupo heterocíclico insaturado, monocíclico o policíclico, de 4 a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^{1b} es halógeno, alquilo C1-C6 o alcoxi C1-C6; y

m es un número entero de 0 o 1.

3. El compuesto o una sal del mismo para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde R² es

alquilo C3-C10 que puede estar sustituido con halógeno, cicloalquilo C3-C7, o uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o policíclicos, de 4 a 10 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre,

cicloalquilo C3-C7 que puede estar sustituido con alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C7 o haloalquilo C1-C6,

cicloalquilo puenteado C4-C12, o

cicloalquenilo C3-C7.

4. El compuesto o una sal del mismo para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde cuando X es CR³, R³ es

hidrógeno,

halógeno,

ciano,

alquilo C1-C4 que puede estar sustituido con hidroxilo u oxo,

alcoxi C1-C6 que puede estar sustituido con

halógeno,

alcoxi C1-C6,

cicloalquilo C3-C7, o

uno o más grupos heterocíclicos, saturados, monocíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con oxo y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre,

alquiltio C1-C4,

cicloalquilo C3-C5,

alquenilo C2-C6 que puede estar sustituido con hidroxilo,

alquinilo C2-C6 que puede estar sustituido con

hidroxilo,

alcoxi C1-C6,

amino que puede estar sustituido con R⁴, en donde R⁴ es alquilo C1-C6, alcoxi C1-C4 alquilo C1-C6 o carbamoilo que puede estar sustituido con cicloalquilo C3-C7,

alquilsililoxi C1-C6,

cicloalquilo C3-C7 que puede estar sustituido con hidroxilo u oxo,

hidrocarburo aromático C6-C14 que puede estar sustituido con R⁵, en donde R⁵ es halógeno, alquilamino C1-C4 que puede estar sustituido con uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos, de 4 a 10 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o alcoxi C1-C6,

uno o más grupos heterocíclicos, saturados, monocíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con R⁶ y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde R⁶ es hidroxilo, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6 u oxo,

uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o policíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con R⁷ y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde R⁷ es halógeno, ciano, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6 o amino, u

oxi heterocíclico insaturado que puede estar sustituido con halógeno, en donde el anillo heterocíclico insaturado

es un anillo heterocíclico insaturado, monocíclico o policíclico, de 4 a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, siempre que la posición del triple enlace del alquinilo C2-C6 esté dispuesto entre el átomo de carbono unido a la estructura básica de 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y un átomo de carbono adyacente al átomo de carbono,

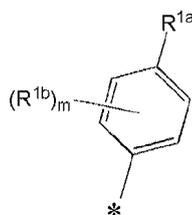
5 hidrocarburo aromático C6-C14 que puede estar sustituido con

hidroxi,
alquilo C1-C6 que puede estar sustituido con hidroxi, formilo, o
10 uno o más grupos heterocíclicos, saturados, monocíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con alquilo C1-C6 y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o

15 un grupo heterocíclico, insaturado, monocíclico, de 4 a 6 miembros que puede estar sustituido con

halógeno,
alquilo C1-C6 que puede estar sustituido con hidroxi, o amino que puede estar sustituido con alquil C1-C6(carbonilo), y contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

20 5. El compuesto o una sal del mismo para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde A es



25 en donde R^{1a} es
alquilo C1-C6 que puede estar sustituido con alcoxi C1-C6 o alquilitio C1-C6, en donde el hidrógeno contenido en el alcoxi C1-C6 puede reemplazarse por 1 o más átomos de deuterio,
alqueno C2-C6,
30 alquinilo C2-C6,
amino que puede estar sustituido con uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos, de 4 a 6 miembros, que contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o hidrocarburo aromático C6-C10, o

35 un grupo heterocíclico insaturado, monocíclico, de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre;
R^{1b} es halógeno, alquilo C1-C6 o alcoxi C1-C6;
m es un número entero de 0 o 1;

R² es

40 alquilo C3-C10 que puede estar sustituido con halógeno, cicloalquilo C3-C7, o uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o policíclicos, de 4 a 10 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre,
cicloalquilo C3-C7 que puede estar sustituido con alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C7 o haloalquilo C1-C6 o cicloalquilo puenteado C4-C12; y

X es N o

45 CR³, en donde R³ es

hidrógeno,
halógeno,
ciano,
50 alquilo C1-C4,
alcoxi C1-C6 que puede estar sustituido con

55 halógeno,
alcoxi C1-C6,
cicloalquilo C3-C7, o
uno o más grupos heterocíclicos, saturados, monocíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con oxo y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre,

alquiltio C1-C4,
 cicloalquilo C3-C5,
 alqueno C2-C4 que puede estar sustituido con hidroxilo,
 alquino C2-C6 que puede estar sustituido con

5 hidroxilo,
 alcoxi C1-C4,
 amino que puede estar sustituido con R⁴, en donde R⁴ es alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4 alquilo C1-C4 o
 10 carbamoilo que puede estar sustituido con cicloalquilo C3-C5,
 tri-alquilsililoxi C1-C6,
 cicloalquilo C3-C7 que puede estar sustituido con hidroxilo u oxo,
 fenilo que puede estar sustituido con R⁵, en donde R⁵ es halógeno, metilamino que puede estar sustituido con
 15 uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos, de 4 a 6 miembros que contienen de 1 a 3
 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o alcoxi C1-C4,
 uno o más grupos heterocíclicos, saturados, monocíclicos, de 4 a 6 miembros que pueden estar sustituidos
 con R⁶ y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y
 20 azufre, en donde R⁶ es hidroxilo, alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4 u oxo,
 uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o bicíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar
 sustituidos con R⁷ y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno,
 25 oxígeno y azufre, en donde R⁷ es halógeno, ciano, alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4 o amino, u
 oxo heterocíclico insaturado que puede estar sustituido con halógeno, en donde el anillo heterocíclico
 insaturado es un anillo heterocíclico insaturado, monocíclico, de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 3
 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre,
 siempre que la posición del triple enlace del alquino C2-C6 esté dispuesta entre el átomo de carbono unido a
 la estructura básica de 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y un átomo de carbono adyacente al átomo de carbono,

fenilo que puede estar sustituido con

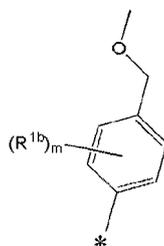
30 hidroxilo,
 alquilo C1-C4 que puede estar sustituido con hidroxilo,
 formilo, o
 uno o más grupos heterocíclicos, saturados, monocíclicos, de 4 a 6 miembros que pueden estar sustituidos
 con alquilo C1-C4 y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno,
 35 oxígeno y
 azufre, o

un grupo heterocíclico, insaturado, monocíclico, de 4 a 6 miembros que puede estar sustituido con

40 halógeno,
 alquilo C1-C4 que puede estar sustituido con hidroxilo, o
 amino que puede estar sustituido con alquil C1-C4(carbonilo),

y contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

45 6. El compuesto o una sal del mismo para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en
 donde A es



50 en donde R^{1b} es halógeno;
 m es un número entero de 0 o 1;
 R² es
 alquilo C3-C6 ramificado que puede estar sustituido con halógeno o cicloalquilo C3-C7 que puede estar
 sustituido con alquilo C1-C4 o cicloalquilo C3-C5; y
 55 X es CR³, en donde R³ es

hidrógeno,
 halógeno,

alcoxi C1-C4 que puede estar sustituido con

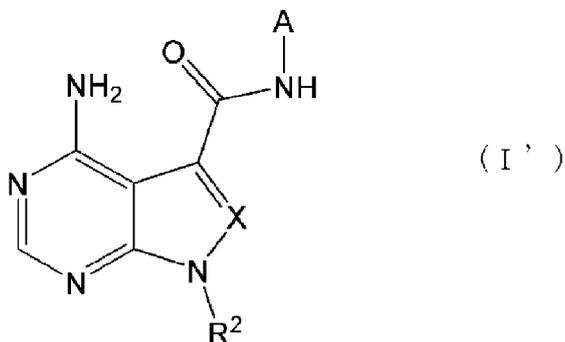
5 alcoxi C1-C4,
 cicloalquilo C3-C7, o
 uno o más grupos heterocíclicos, saturados, monocíclicos, de 4 a 6 miembros que contienen un átomo de oxígeno,

10 alquiltio C1-C4,
 alquenilo C2-C4,
 alquinilo C2-C6 que puede estar sustituido con

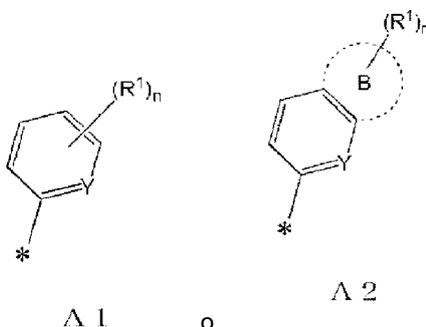
15 hidroxi,
 amino que puede estar sustituido con R^4 , en donde R^4 es alquilo C1-C4 o alcoxi C1-C4 alquilo C1-C4,
 cicloalquilo C3-C7 que puede estar sustituido con hidroxi,
 fenilo que puede estar sustituido con R^5 , en donde R^5 es halógeno,
 uno o más grupos heterocíclicos, saturados, monocíclicos, de 4 a 6 miembros que pueden estar sustituidos con R^6 y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde R^6 es hidroxi, alquilo C1-C4 u oxo, o
20 uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o bicíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con R^7 y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde R^7 es halógeno, ciano, alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4 o amino,
 siempre que la posición del triple enlace del alquinilo C2-C6 esté dispuesta entre el átomo de carbono unido a la estructura básica de 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y un átomo de carbono adyacente al átomo de carbono,
25

 fenilo que puede estar sustituido con hidroxi o alquilo C1-C4 que puede estar sustituido con hidroxi, o un grupo heterocíclico, insaturado, monocíclico, de 4 a 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno.

30 7. Un compuesto representado por la Fórmula (I') a continuación o una sal del mismo:



en donde en la Fórmula (I'), A es



35

40 en donde R^1 es
 halógeno,
 ciano,
 nitro,
 alquilo C1-C6 sustituido o sin sustituir,
 alcoxi C1-C6 sustituido o sin sustituir,
 alquenilo C2-C6 sustituido o sin sustituir,

alquino C2-C6 sustituido o sin sustituir,
 amino sustituido o sin sustituir, o
 un grupo heterocíclico, insaturado, monocíclico o policíclico, de 4 a 10 miembros, sustituido o sin sustituir que
 contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre,
 Y es N o CH, y
 n es un número entero de 0 a 2,
 en donde cuando n es 2, los dos R¹ pueden ser idénticos o diferentes entre sí;

en la Fórmula A2, el grupo:



forma, junto con fenilo o piridinilo a los cuales está unido este grupo, un hidrocarburo aromático policíclico C8-
 C14 o un grupo heterocíclico policíclico, insaturado, de 8 a 14 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos
 idénticos o diferentes seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre;

R² es

alquilo C3-C10 sustituido o sin sustituir,
 cicloalquilo C3-C4 sustituido o sin sustituir,
 cicloalquilo puenteado C4-C12 sustituido o sin sustituir,
 alqueno C2-C6 sustituido o sin sustituir,
 cicloalqueno C3-C4 sustituido o sin sustituir, o
 un grupo heterocíclico, saturado, monocíclico o policíclico, de 4 a 10 miembros, sustituido o sin sustituir que
 contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre,
 con la condición de que cuando cada grupo representado por R² tenga un sustituyente, el sustituyente no debe
 ser un grupo heterocíclico saturado sustituido o no sustituido que pueda tener al menos un heteroátomo idéntico
 o diferente seleccionado entre oxígeno y azufre, y tenga al menos un átomo de nitrógeno; y

X es

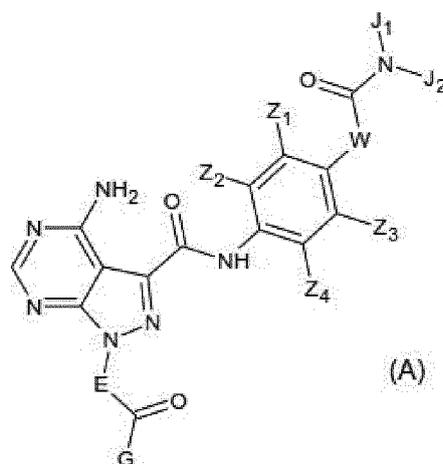
N o

CR³, en donde R³ es

hidrógeno,
 halógeno,
 ciano,
 nitro,

alquilo C1-C6 sustituido o sin sustituir,
 alcoxi C1-C6 sustituido o sin sustituir,
 alquiltio C1-C6 sustituido o sin sustituir,
 cicloalquilo C3-C7 sustituido o sin sustituir,
 alqueno C2-C6 sustituido o sin sustituir,
 alquino C2-C6 sustituido o sin sustituir,
 amino sustituido o sin sustituir,
 carbamoilo sustituido o sin sustituir,
 hidrocarburo aromático C6-C14 sustituido o sin sustituir, o
 un grupo heterocíclico, saturado o insaturado, monocíclico o policíclico, de 4 a 10 miembros, sustituido o sin
 sustituir, que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y
 azufre,

siempre que el compuesto no esté representado por la siguiente fórmula (A):



en donde E representa un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno, de 4 a 10 miembros, opcionalmente sustituido;

G representa $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$;

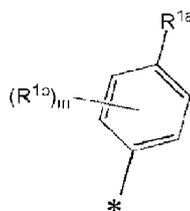
Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ son un átomo de hidrógeno, o al menos tres de Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ son un átomo de hidrógeno y el Z restante es un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alqueno C2-C6, un grupo alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico insaturado, de 4 a 10 miembros;

W representa $-CH_2-$, un átomo de oxígeno o $-NH-$;

J₁ y J₂ son iguales o diferentes entre sí y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido o un grupo de hidrocarburo aromático C6-C14 opcionalmente sustituido o J₁ y J₂ forman opcionalmente, junto con el átomo de nitrógeno unido al mismo, un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno, de 4 a 8 miembros, opcionalmente sustituido; y

R₄, R₅ y R₆ son iguales o diferentes entre sí y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido.

8. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 7, en donde cuando A es A1, A1 es



en donde R^{1a} es

alquilo C1-C6 que puede estar sustituido con alcoxi C1-C6 o alquilitio C1-C6, en donde el hidrógeno contenido en el alcoxi C1-C6 puede reemplazarse por 1 o más átomos de deuterio,

alqueno C2-C6,

alquinilo C2-C6,

amino que puede estar sustituido con uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o policíclicos, de 4 a 10 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o hidrocarburo aromático C6-C14, o

un grupo heterocíclico insaturado, monocíclico o policíclico, de 4 a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^{1b} es halógeno, alquilo C1-C6 o alcoxi C1-C6; y

m es un número entero de 0 o 1.

9. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con las reivindicaciones 7 u 8, en donde R² es

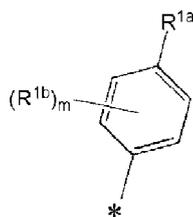
alquilo C3-C10 que puede estar sustituido con halógeno, cicloalquilo C3-C7, o uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o policíclicos, de 4 a 10 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre,

cicloalquilo C3-C4 que puede estar sustituido con alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C7 o haloalquilo C1-C6,

cicloalquilo puenteado C4-C12, o

cicloalqueno C3-C4.

10. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en donde cuando X es CR³, R³ es
- 5 hidrógeno,
halógeno,
ciano,
alquilo C1-C4 que puede estar sustituido con hidroxilo u oxo,
alcoxi C1-C6 que puede estar sustituido con
- 10 halógeno,
alcoxi C1-C6,
cicloalquilo C3-C7, o
uno o más grupos heterocíclicos, saturados, monocíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con oxo y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre,
- 15 alquiltio C1-C4,
cicloalquilo C3-C5,
alqueno C2-C6 que puede estar sustituido con hidroxilo,
alquino C2-C6 que puede estar sustituido con
- 20 hidroxilo,
alcoxi C1-C6,
amino que puede estar sustituido con R⁴, en donde R⁴ es alquilo C1-C6, alcoxi C1-C4 alquilo C1-C6 o carbamoilo que puede estar sustituido con cicloalquilo C3-C7,
alquilsililo C1-C6,
- 25 cicloalquilo C3-C7 que puede estar sustituido con hidroxilo u oxo,
hidrocarburo aromático C6-C14 que puede estar sustituido con R⁵, en donde R⁵ es halógeno, alquilamino C1-C4 que puede estar sustituido con uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos, de 4 a 10 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o alcoxi C1-C6,
- 30 uno o más grupos heterocíclicos, saturados, monocíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con R⁶ y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde R⁶ es hidroxilo, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6 u oxo,
uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o policíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con R⁷ y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno,
- 35 oxígeno y azufre, en donde R⁷ es halógeno, ciano, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6 o amino, u
oxi heterocíclico insaturado que puede estar sustituido con halógeno, en donde el anillo heterocíclico insaturado es un anillo heterocíclico insaturado, monocíclico o policíclico, de 4 a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre,
siempre que la posición del triple enlace del alquino C2-C6 esté dispuesta entre el átomo de carbono unido a la estructura básica de 7H-pirrol[2,3-d]pirimidina y un átomo de carbono adyacente al átomo de carbono,
- 40 hidrocarburo aromático C6-C14 que puede estar sustituido con
- 45 hidroxilo,
alquilo C1-C6 que puede estar sustituido con hidroxilo, formilo, o
uno o más grupos heterocíclicos, saturados, monocíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con alquilo C1-C6 y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o
- 50 un grupo heterocíclico, insaturado, monocíclico, de 4 a 6 miembros que puede estar sustituido con
- 55 halógeno,
alquilo C1-C6 que puede estar sustituido con hidroxilo, o amino que puede estar sustituido con alquilo C1-C6(carbonilo),
y contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre.
11. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en donde A es



en donde R^{1a} es

alquilo C1-C6 que puede estar sustituido con alcoxi C1-C6 o alquiltio C1-C6, en donde el hidrógeno contenido en el alcoxi C1-C6 puede reemplazarse por 1 o más átomos de deuterio, alqueniilo C2-C6, alquinilo C2-C6,

amino que puede estar sustituido con uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos, de 4 a 6 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o hidrocarburo aromático C6-C10, o

un grupo heterocíclico insaturado, monocíclico, de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^{1b} es halógeno, alquilo C1-C6 o alcoxi C1-C6;

m es un número entero de 0 o 1;

R² es

alquilo C3-C10 que puede estar sustituido con halógeno, cicloalquilo C3-C7, o uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o policíclicos, de 4 a 10 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre,

cicloalquilo C3-C4 que puede estar sustituido con alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C7 o haloalquilo C1-C6 o cicloalquilo puenteado C4-C12; y

X es N o

CR³, en donde R³ es

hidrógeno,
halógeno,
ciano,
alquilo C1-C4,
alcoxi C1-C6 que puede estar sustituido con

halógeno,
alcoxi C1-C6,
cicloalquilo C3-C7, o
uno o más grupos heterocíclicos, saturados, monocíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con oxo y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre,

alquiltio C1-C4,

cicloalquilo C3-C5,

alqueniilo C2-C4 que puede estar sustituido con hidroxilo,

alquinilo C2-C6 que puede estar sustituido con

hidroxilo,
alcoxi C1-C4,
amino que puede estar sustituido con R⁴, en donde R⁴ es alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4 alquilo C1-C4 o carbamoilo que puede estar sustituido con cicloalquilo C3-C5, tri-alquilsililoxi C1-C6,
cicloalquilo C3-C7 que puede estar sustituido con hidroxilo u oxo,
fenilo que puede estar sustituido con R⁵, en donde R⁵ es halógeno, metilamino que puede estar sustituido con uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos, de 4 a 6 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o alcoxi C1-C4,
uno o más grupos heterocíclicos, saturados, monocíclicos, de 4 a 6 miembros que pueden estar sustituidos con R⁶ y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde R⁶ es hidroxilo, alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4 u oxo,
uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o bicíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con R⁷ y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde R⁷ es halógeno, ciano, alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4 o amino, u oxi heterocíclico insaturado que puede estar sustituido con halógeno, en donde el anillo heterocíclico insaturado es un anillo heterocíclico insaturado, monocíclico, de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre,

siempre que la posición del triple enlace del alquino C2-C6 esté dispuesta entre el átomo de carbono unido a la estructura básica de 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y un átomo de carbono adyacente al átomo de carbono,

fenilo que puede estar sustituido con

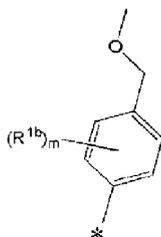
5 hidroxi,
alquilo C1-C4 que puede estar sustituido con hidroxi, formilo, o
uno o más grupos heterocíclicos, saturados, monocíclicos, de 4 a 6 miembros que pueden estar sustituidos
10 con alquilo C1-C4 y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o

un grupo heterocíclico, insaturado, monocíclico, de 4 a 6 miembros que puede estar sustituido con

15 halógeno,
alquilo C1-C4 que puede estar sustituido con hidroxi, o
amino que puede estar sustituido con alquil C1-C4(carbonilo),

y contiene de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

20 12. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, en donde A es



en donde R^{1b} es halógeno;

25 m es un número entero de 0 o 1;

R² es

alquilo C3-C6 ramificado que puede estar sustituido con halógeno o cicloalquilo C3-C4 que puede estar sustituido con alquilo C1-C4 o cicloalquilo C3-C5; y

30 X es CR³, en donde R³ es

hidrógeno,
halógeno,
alcoxi C1-C4 que puede estar sustituido con

35 alcoxi C1-C4,
cicloalquilo C3-C7, o
uno o más grupos heterocíclicos, saturados, monocíclicos, de 4 a 6 miembros que contienen un átomo de oxígeno,

40 alquiltio C1-C4,
alqueno C2-C4,
alquino C2-C6 que puede estar sustituido con

45 hidroxi,
amino que puede estar sustituido con R⁴, en donde R⁴ es alquilo C1-C4 o alcoxi C1-C4 alquilo C1-C4,
cicloalquilo C3-C7 que puede estar sustituido con hidroxi,
fenilo que puede estar sustituido con R⁵, en donde R⁵ es halógeno,
uno o más grupos heterocíclicos, saturados, monocíclicos, de 4 a 6 miembros que pueden estar
50 sustituidos con R⁶ y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde R⁶ es hidroxi, alquilo C1-C4 u oxo, o
uno o más grupos heterocíclicos insaturados, monocíclicos o bicíclicos, de 4 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con R⁷ y contienen de 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde R⁷ es halógeno, ciano, alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4 o amino,
55 siempre que la posición del triple enlace del alquino C2-C6 esté dispuesta entre el átomo de carbono unido a la estructura básica de 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y un átomo de carbono adyacente al átomo de carbono, fenilo que puede estar sustituido con hidroxi o alquilo C1-C4 que puede estar sustituido con hidroxi, o un grupo heterocíclico, insaturado, monocíclico, de 4 a 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos

de nitrógeno.

13. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12, que es al menos un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 5
- (1) 4-amino-7-(*terc*-butil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- (2) 4-amino-7-(1-fluoro-2-metilpropan-2-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- (3) 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- 10 (4) 4-amino-6-bromo-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- (5) 4-amino-6-cloro-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- (6) 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-vinil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- (7) 4-amino-6-fluoro-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- (8) 4-amino-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-6-(3-morfolinoprop-1-in-1-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida;
- 15 (9) 4-amino-6-(4-hidroxi-4-metilpent-1-in-1-il)-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- (10) 4-amino-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etnil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- (11) 4-amino-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-6-(3-(pirrolidin-1-il)prop-1-in-1-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- 20 (12) (R)-4-amino-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-6-((tetrahidrofurano-2-il)metoxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- (13) 4-amino-N-[4-(metoximetil)fenil]-6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)etnil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- 25 (14) 4-amino-6-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-iletinil)-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- (15) 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)etnil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- (16) 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-6-((1-metil-1H-imidazol-5-il)etnil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- 30 (17) 4-amino-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-6-(piridin-3-iletinil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- (18) 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-(prop-1-in-1-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- 35 (19) 4-amino-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-6-(3-(piperidin-1-il)prop-1-in-1-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- (20) 4-amino-6-etoxi-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- (21) 4-amino-6-((1-hidroxiciclopentil)etnil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- 40 (22) 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-(3-tiomorfolinoprop-1-in-1-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- (23) 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)prop-1-in-1-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- 45 (24) 4-amino-6-((6-aminopiridin-3-il)etnil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- (25) 4-amino-6-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)etnil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- (26) 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-((1-metilpiperidin-4-il)etnil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- 50 (27) 4-amino-6-(3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- (28) 4-amino-N-(3-fluoro-4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etnil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida; y
- 55 (29) 4-amino-N-(3-fluoro-4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-(3-morfolinoprop-1-in-1-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida; y

sales de estos compuestos.

60 14. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 13 para su uso como un inhibidor de RET.

15. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 13 para su uso como un agente antitumoral.

65 16. Un inhibidor de RET que comprende el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 13 como principio activo.

17. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 13.

- 5 18. Un agente antitumoral que comprende el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 13.

Fig. 1

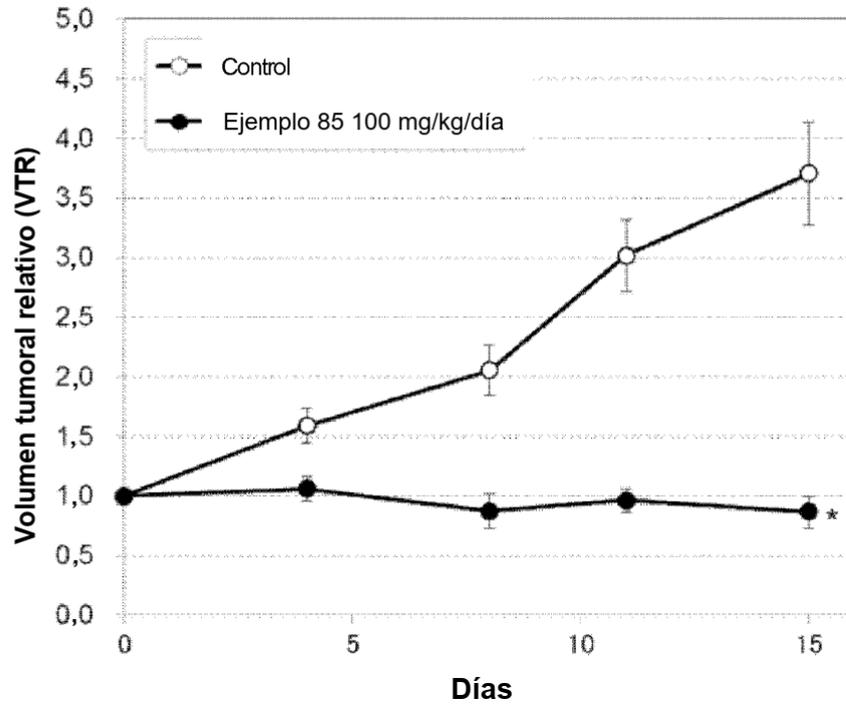


Fig. 2

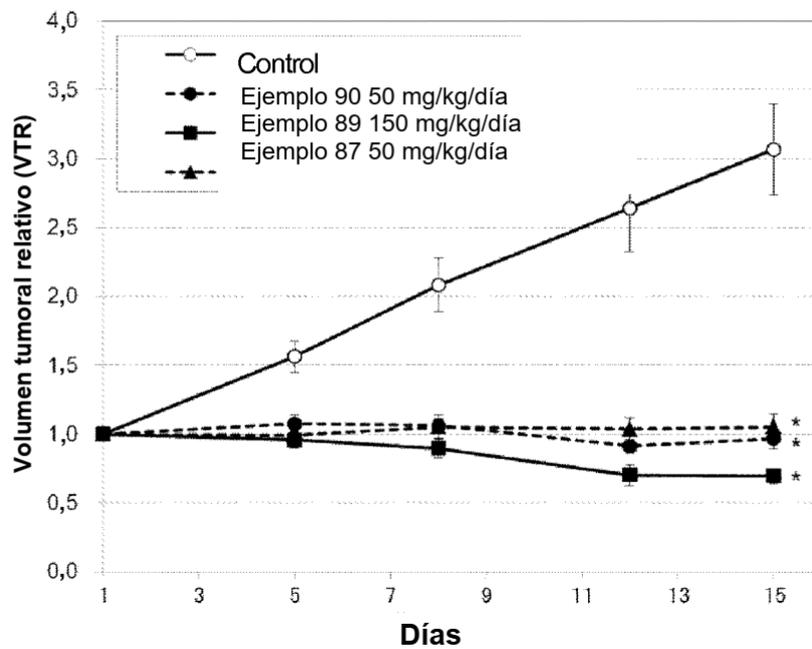


Fig. 3

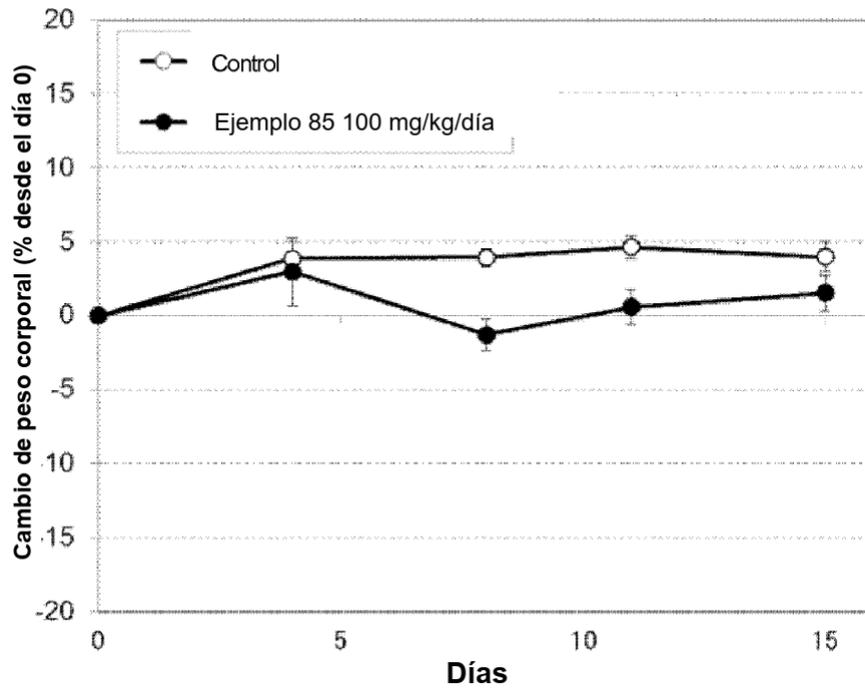


Fig. 4

