DERIVADOS DE PIRAZOLOPIRIMIDINA COMO INHIBIDOR DE QUINASA

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a un derivado de pirazolopirimidina que tiene actividad inhibidora de quinasas, a un procedimiento para la preparación del mismo y al uso del mismo.

TÉCNICA ANTERIOR

La proteína quinasa es una enzima que cataliza la fosforilación de residuos específicos de otras proteínas, y desempeña un papel importante en rutas de transducción de señal que transducen señales extracelulares hacia el núcleo. Además, participa en diversas enfermedades *in vivo*. En la aparición o el desarrollo de enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmunitaria, enfermedad proliferativa o enfermedad hiperproliferativa, y/o enfermedad mediada por inmunidad, hay diversas evidencias de que las células T (o linfocitos T) y células B (o linfocitos B) desempeñan un papel importante.

La quinasa Janus (denominada a continuación en el presente documento “JAK”) es una proteína tirosina quinasa citoplasmática que desempeña papeles fundamentales en la regulación de la función celular en el sistema linfo-hematopoyético. Se sabe que las citocinas desempeñan un papel importante en la regulación de la inflamación, inmunidad y función celular normal, y JAK activa proteínas STAT (transductor de señal y activadores de la transcripción) mediante fosforilación de tirosina para proporcionar rutas de señalización rápida para citocinas. Se sabe que la

señalización JAK/STAT está asociada con alergias, asma, enfermedades autoinmunitarias (por ejemplo, rechazo de trasplante, artritis reumatoide, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, etc.), cánceres sólidos, neoplasias hemáticas (por ejemplo, leucemia, linfoma y así sucesivamente).

La familia de JAK se clasifica en cuatro miembros: JAK 1, JAK 2, JAK 3 y TYK 2. Los miembros de la familia de JAK se emparejan entre sí para mediar en señales procedentes de una variedad de citocinas. Incluye JAK2 y JAK1 asociadas con señalización de factor de crecimiento hematopoyético, y una combinación de TYK2 y JAK2 es importante para la señalización de interferón y contribuye a la tolerancia del huésped. JAK2 puede inducir anemia, trombocitopenia, leucopenia, especialmente cuando participa en la señalización de factor de crecimiento hematopoyético y provoca inhibición excesiva.

Se encontró que la expresión de JAK1, JAK2 y TYK2 estaba ampliamente distribuida, mientras que la expresión de JAK3 se restringía a linfocitos y está asociada con la señalización para las cadenas gamma comunes, miembros de receptores de IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21, particularmente la cadena gamma común de la familia de IL-2. En cuanto se une la citocina, el receptor porta la JAK3 adyacente cerca, lo cual induce la autofosforilación del extremo C-terminal de la cadena β. Como resultado, provoca la activación de la proteína STAT, lo cual es una etapa importante en la retransmisión de la señal al núcleo. JAK3 controla las rutas de señal de diversas citocinas mediante este proceso. Esto hace que JAK3 sea una diana atractiva para la inmunosupresión.

Las células B desempeñan un papel importante en el desarrollo de enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias. Los agentes terapéuticos basados en proteína que reducen las células B, por ejemplo Rituxan, son eficaces en enfermedades inflamatorias inducidas por autoanticuerpos tales

como artritis reumatoide. Por tanto, los inhibidores de proteína quinasas que desempeñan un papel en la activación de células B son agentes terapéuticos útiles para el tratamiento de enfermedades mediadas por células B, por ejemplo, para la producción de autoanticuerpos.

La transducción de señal a través de receptor de células B (BCR) regula diversas respuestas de células B, incluyendo proliferación y diferenciación para dar células productoras de anticuerpos maduras. BCR es un elemento regulador importante de la actividad de células B, y la transducción de señal anómala puede provocar la formación de autoanticuerpos patógenos que conducen a una pluralidad de enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias y la proliferación de células B desreguladas.

La tirosina quinasa de Bruton (a continuación en el presente documento, denominada “BTK”) es un regulador importante del desarrollo, activación, señalización y supervivencia de células B. BTK participa en rutas de transducción de señal iniciadas mediante la unión de diversos ligandos extracelulares a sus receptores de superficie celular. Tras la ligación del receptor de antígeno de células B (BCR), se requiere la actividad de BTK mediante la acción simultánea de las proteína tirosina quinasas Lyn y Syk para la inducción de la movilización de calcio mediada por fosfolipasa C-γ2. Por tanto, la inhibición de BTK puede ser un enfoque terapéutico útil para bloquear el proceso de aparición de enfermedades mediadas por células B.

Tal como se mencionó anteriormente, la quinasa Janus y las quinasas basadas en TEC desempeñan un papel importante en la activación de células T y/o células B que participan en el desarrollo de enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades proliferativas o enfermedades hiperproliferativas, y enfermedades mediadas por inmunidad. Por tanto, el desarrollo de sustancias que inhiben eficazmente estas enfermedades puede ser útil como agente terapéutico relacionado. Los

ejemplos específicos de las enfermedades que pueden tratarse y prevenirse incluyen cáncer, rechazo de trasplante, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, artritis psoriásica, psoriasis, asma, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, eczema, diabetes tipo I, complicación de la diabetes, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, trastorno tiroideo autoinmunitario, depilación sistémica, síndrome de Sjogren y similares.

Un inhibidor de quinasa JAK3, tofacitinib (CP-690550) (Pfizer Inc.), está actualmente aprobado y se comercializa para el tratamiento de artritis reumatoide. Además, un inhibidor de quinasa BTK, ibrutinib (PCI-32765) (Pharmacyclics), está en fase clínica, pero se han notificado efectos secundarios intensos tales como exantema cutáneo y diarrea en casos clínicos. Por tanto, existe una necesidad de desarrollar una sustancia más estable y eficaz que inhiba JAK y/o BTK (véase, Nat Rev Rheumatol. 5 de junio de 2009 (6) 317-24; Expert Opin Investig Drugs. 23 de agosto de 2014 (8) 1067-77; Drug Discov Today 19 de agosto de 2014 (8) 1200-4; documento WO2002/096909; documento WO2010-009342).

Por tanto, los presentes inventores han encontrado un nuevo compuesto que tiene una actividad inhibidora excelente como inhibidor de quinasas, completando así la presente invención. Específicamente, los compuestos de la presente invención muestran afinidad por JAK y/o BTK. Los compuestos que pertenecen a la presente invención tienen en sí mismos principalmente una actividad inhibidora de quinasas, pero no excluyen una posibilidad de mostrar una acción farmacológica como agente eficaz mediante un entorno corporal especial o mediante productos de procesos metabólicos, tras la absorción en el organismo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

PROBLEMA TÉCNICO

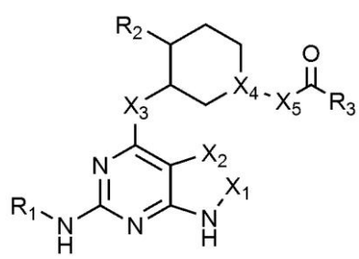
Un objetivo de la presente invención es proporcionar un derivado de pirazolopirimidina que tenga actividad inhibidora de quinasas, y un procedimiento para preparar el mismo.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprenda el derivado de pirazolopirimidina como principio activo.

SOLUCIÓN TÉCNICA

Con el fin de lograr los objetivos anteriores, la presente invención proporciona un compuesto representado por la siguiente fórmula química 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula química 1]



en la fórmula química 1,

R_1 es arilo C_{6-10}; o heteroarilo C_{2-10} que contiene de uno a tres de N, O o S;

donde R_1 no está sustituido o está sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en piperazinilo no sustituido o sustituido con alquilo C_{1-4}; bencilo no sustituido o sustituido con alcoxilo C_{1-4}; uno o dos alquilos C_{1-4} no sustituidos o sustituidos con morfolino, -N(alquilo C_{1-4})$_2$, alcoxilo C_{1-4}, ciano o -CONH(alquilo C_{1-4}); haloalquilo C_{1-4}; cicloalquilo C_{3-6}; morfolino; -CO-(morfolino); morfolino y halógeno; -N(alquilo C_{1-4})$_2$; -NHCO(alquenilo C_{2-4}); -

NHCO(pirrolidinilo); alcoxilo C_{1-4} no sustituido o sustituido con -N(alquilo C_{1-4})$_2$; ariloxilo C_{6-10}; pirazolilo no sustituido o sustituido con uno o dos alquilos C_{1-4}; pirrolidinilo; tetrahidropiranilo; y halógeno,

R_2 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o halógeno;

R_3 es alquilo C_{1-4} no sustituido o sustituido con ciano o halógeno; alquenilo C_{2-6} no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, cicloalquilo C_{3-6} y -N(alquilo C_{1-4})$_2$; o alquinilo C_{2-4} no sustituido o sustituido con cicloalquilo C_{3-6},

X_l es CR_4 o N,

donde R_4 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o halógeno,

X_2 es CR_5, o N,

donde R_5 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, ciano o alquiltio C_{1-4},

X_3 es NR_6, O o S,

donde R_6 es hidrógeno o alquilo C_{1-4},

X_4 es CH o N, y

X_5 es un enlace, o NH.

Preferiblemente, R_1 es benzotiazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, fenilo, pirazolilo o piridinilo.

Preferiblemente, R_1 es fenilo, donde R_1 es piperazinilo sustituido con alquilo C_{1-4}; morfolino; -CO-(morfolino); -N(alquilo C_{1-4})$_2$; -NHCO(alquenilo C_{2-4}); -NHCO(pirrolidinilo); alcoxilo C_{1-4} sustituido con -N(alquilo C_{1-4})$_2$; fenoxilo; pirazolilo no sustituido o sustituido con uno o dos alquilos C_{1-4}; o pirrolidinilo. Más preferiblemente, R_3 es alquenilo C_{2-4} no sustituido o sustituido con ciano, o alquenilo C_{2-4} no sustituido o sustituido con ciano o -N(alquilo C_{1-4})$_2$.

Preferiblemente, R_1 es pirazolilo, donde R_1 es bencilo sustituido con alcoxilo C_{1-4}; uno o dos alquilos C_{1-4} no sustituidos o sustituidos con morfolino, -N(alquilo C_{1-4})$_2$, alcoxilo C_{1-4}, ciano, o –CONH(alquilo C_{1-4}); haloalquilo C_{1-4}; cicloalquilo C_{3-6}; o tetrahidropiranilo. Más preferiblemente, R_3 es alquenilo C_{2-4} no sustituido o sustituido con ciano o -N(alquilo C_{1-4})$_2$; o alquinilo C_{2-4}.

Preferiblemente, R_1 es benzotiazolilo no sustituido, isotiazolilo sustituido con alquilo C_{1-4}, o isoxazolilo no sustituido. Más preferiblemente, R_3 es alquenilo C_{2-4} no sustituido o sustituido con ciano o -N(alquilo $C_{1-4})_2$; o alquinilo C_{2-4}.

Preferiblemente, R_1 es

benzotiazolilo no sustituido;

isotiazolilo sustituido con alquilo C_{1-4};

isoxazolilo no sustituido o sustituido con alquilo C_{1-4};

pirazolilo sustituido con bencilo sustituido con alcoxilo C_{1-4}, uno o dos alquilos C_{1-4} no sustituidos o sustituidos con morfolino, -N(alquilo $C_{1-4})_2$, alcoxilo C_{1-4}, ciano o -CONH(alquilo C_{1-4}), haloalquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-6} o tetrahidropiranilo;

fenilo sustituido con piperazinilo sustituido con alquilo C_{1-4}, morfolino, -CO-(morfolino), morfolino y halógeno, -N(alquilo $C_{1-4})_2$, -NHCO(alquenilo C_{2-4}), -NHCO(pirrolidinilo), alcoxilo C_{1-4} sustituido con -N(alquilo $C_{1-4})_2$, fenoxilo, pirazolilo no sustituido o sustituido con uno o dos alquilos C_{1-4}, o pirrolidinilo; o

piridinilo no sustituido.

Preferiblemente, R_2 es hidrógeno, metilo o fluoro.

Preferiblemente, R_3 es $-CH_2Cl$, $-CH_2CN$, $-CH=CH_2$, $-CH=CHCH_3$, $-C(CN)=CHCH(CH_3)_2$, -C(CN)=CH(ciclopentilo), -C(CN)=CH(ciclopropilo), $-C(CN)=CHC(CH_3)_3$, $-C(CN)=CHCH(CH_3)_2$, $-C\equiv CCH_3$, $-C\equiv CCH_2CH_3$ o -C≡C-(ciclopropilo).

Preferiblemente, X_1 es CH o N.

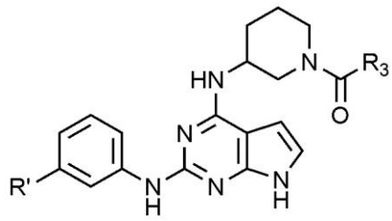
Preferiblemente, X_2 es CR_5, y R_5 es hidrógeno, metilo, fluoro, cloro, ciano o metiltio.

Preferiblemente, X_3 es NH, $N(CH_3)$, S u O.

Preferiblemente, X_4 es N, y X_5 es un enlace; o X_4 es CH, y X_5 es NH.

Preferiblemente, el compuesto representado por la fórmula química 1 está representado por la siguiente fórmula química 1-1:

[Fórmula química 1-1]



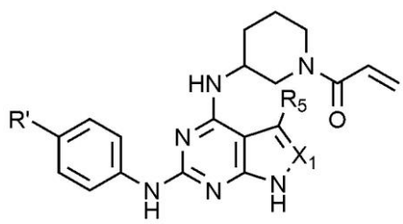
en la fórmula química 1-1,

R' es -NHCO(alquenilo C_{2-4}); -NHCO(pirrolidinilo); o pirazolilo no sustituido o sustituido con dos alquilos C_{1-4},

R_3 es alquilo C_{1-4} no sustituido o sustituido con ciano; o alquenilo C_{2-4} no sustituido o sustituido con ciano o -N(alquilo C_{1-4}).

Preferiblemente, el compuesto representado por la fórmula química 1 está representado por la siguiente fórmula química 1-2:

[Fórmula química 1-2]



en la fórmula química 1-2,

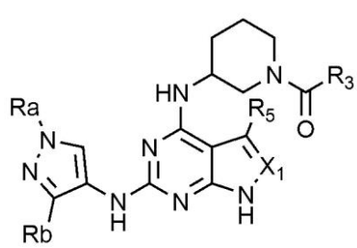
X_1 es CH o N,

R' es piperazinilo no sustituido o sustituido con alquilo C_{1-4}; morfolino; -CO-(morfolino); -N(alquilo C_{1-4})$_2$; alcoxilo C_{1-4} no sustituido o sustituido con -N(alquilo C_{1-4})$_2$; fenoxilo; pirazolilo no sustituido o sustituido con uno o dos alquilos C_{1-4}; o pirrolidinilo, y

R_5 es hidrógeno o halógeno.

Preferiblemente, el compuesto representado por la fórmula química 1 está representado por la siguiente fórmula química 1-3:

[Fórmula química 1-3]



en la fórmula química 1-3,

X_1 es CH o N,

Ra es bencilo no sustituido o sustituido con alcoxilo C_{1-4}; alquilo C_{1-4} no sustituido o sustituido con morfolino, -N(alquilo C_{1-4})$_2$, alcoxilo C_{1-4}, ciano o -CONH(alquilo C_{1-4}); haloalquilo C_{1-4}; cicloalquilo C_{3-6}; o tetrahidropiranilo,

Rb es hidrógeno o alquilo C_{1-4},

R_3 es alquenilo C_{2-4} no sustituido o sustituido con ciano o –N(alquilo C_{1-4})$_2$; o alquinilo C_{2-4}, y

R_5 es hidrógeno o halógeno.

Ejemplos representativos de los compuestos representados por la fórmula química 1 son los siguientes:

1) (R)-1-(3-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

2) (R)-N-(3-(4-(1-acriloilpiperidin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-2-ilamino)fenil)pirrolidin-1-carboxamida,

3) (S)-N-(3-(4-(1-acriloilpiperidin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)fenil)pirrolidin-1-carboxamida,

4) (R)-1-(3-(2-(4-morfolinofenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

5) (R)-1-(3-(2-(4-(pirrolidin-1-il)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

6) (R)-1-(3-(2-(4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenilamino)-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

7) (R)-1-(3-(2-(4-(2-(dietilamino)etoxi)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

8) (R)-1-(3-(2-(4-(morfolin-4-carbonil)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

9) (R)-1-(3-(2-(4-(dimetilamino)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

10) (R)-1-(3-(2-(3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenilamino)-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

11) (S)-1-(3-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]

pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

12) (R)-1-(3-(2-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

13) (R)-1-(3-(2-(4-fenoxifenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

14) (R)-1-(3-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

15) (R)-1-(3-(2-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

16) (R)-1-(3-(2-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

17) (R)-1-(3-(2-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

18) (R)-1-(3-(2-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

19) (R)-1-(3-(2-(1-(2-(dietilamino)etil)-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

20) (R)-1-(3-(2-(1-(3-metoxibencil)-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

21) (R)-1-(3-(2-(1-etil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

22) (R)-1-(3-(2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

23) (R)-1-(3-(2-(isoxazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

24) (R)-2-(4-(4-(1-acriloilpiperidin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida,

25) (R)-1-(3-(2-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)but-2-in-1-ona,

26) (R)-N-(3-(4-(1-(2-cianoacetil)piperidin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-2-ilamino)fenil)acrilamida,

27) 1-((3R,4R)-4-metil-3-(metil(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

28) 3-((3R,4R)-4-metil-3-(metil(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo,

29) N-(3-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)ciclohexil)acrilamida,

30) (R)-1-(3-(6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

31) (R)-1-(3-(6-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

32) (R)-1-(3-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

33) (R)-1-(3-(6-(1-etil-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

34) (R)-1-(3-(6-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

35) (R)-2-(4-(4-(1-acriloilpiperidin-3-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-6-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida,

36) (R)-1-(3-(5-cloro-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

37) (R)-1-(3-(5-cloro-2-(1-etil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

38) (R)-1-(3-(5-cloro-2-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

39) (R)-1-(3-(5-cloro-2-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

40) (R)-1-(3-(5-cloro-2-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

41) (R)-1-(3-(5-cloro-2-(1-(3-metoxibencil)-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

42) (R)-1-(3-(3-cloro-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-1H-

pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

43) (R)-1-(3-(3-cloro-6-(4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

44) (R)-1-(3-(3-cloro-6-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

45) (R)-1-(3-(3-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

46) (R)-1-(3-(3-cloro-6-(1-etil-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

47) (R)-2-(4-(4-(1-acriloilpiperidin-3-ilamino)-3-cloro-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-6-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida,

48) (R)-1-(3-(3-cloro-6-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

49) (R)-1-(3-(3-cloro-6-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

50) (R)-1-(3-(3-cloro-6-(1-isopropil-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

51) (R)-1-(3-(3-cloro-6-(1-propil-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

52) (R)-2-(4-(4-(1-acriloilpiperidin-3-ilamino)-3-cloro-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-6-ilamino)-1H-pirazol-1-il)acetonitrilo,

53) (R)-1-(3-(6-(1-*terc*-butil-1H-pirazol-4-ilamino)-3-cloro-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

54) (R)-1-(3-(3-cloro-6-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

55) (R)-1-(3-(3-cloro-6-(1-isobutil-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

56) (R)-1-(3-(3-cloro-6-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

57) (R)-1-(3-(3-cloro-6-(1-(2-(dietilamino)etil)-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

58) (R)-1-(3-(3-cloro-6-(1-(3-metoxibencil)-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

59) (R)-1-(3-(3-cloro-6-(isoxazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

60) (R)-2-(4-((4-((1-acriloilpiperidin-3-il)amino)-5-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida,

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

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

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

64) (R)-1-(3-((3-cloro-6-((1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

65) (R)-1-(3-((6-((1-isobutil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

66) (R)-1-(3-((6-((1-(*terc*-butil)-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

67) (R)-1-(3-((6-((1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

68) (R)-1-(3-((5-cloro-2-((4-(morfolin-4-carbonil)fenil)amino)-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

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

70) (R)-1-(3-((2-((1-(*terc*-butil)-1H-pirazol-4-il)amino)-5-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

71) (R)-1-(3-((6-((1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

72) (R)-1-(3-((6-((1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

73) (R)-1-(3-((6-((1-propil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]

pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

74) (R)-1-(3-((6-((1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

75) (R)-1-(3-((2-((3-metilisotiazol-5-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

76) 1-((3S,4R)-3-((2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)amino)-4-fluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

77) 1-((3S,4R)-3-((6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-4-il)amino)-4-fluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

78) (R)-1-(3-((2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)tio)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

79) (R,E)-3-ciclopropil-2-(3-((2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carbonil)acrilonitrilo,

80) (R)-1-(3-((2-((4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenil)amino)-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

81) (R)-1-(3-((2-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

82) (R)-1-(3-((2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

83) (R)-1-(3-((5-fluoro-2-((3-metilisotiazol-5-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

84) 1-((3R,4R)-3-((2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-5-fluoro-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

85) (R)-1-(3-((2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d pirimidin-4-il)tio)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

86) 1-((3S,4R)-3-((2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-5-fluoro-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-fluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

87) (R,E)-3-ciclopropil-2-(3-((2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carbonil)acrilonitrilo,

88) (R)-4-((1-acriloilpiperidin-3-il)amino)-2-((1-etil-1H-pirazol-4-il) amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo,

89) (R)-4-((1-acriloilpiperidin-3-il)amino)-2-((1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo,

90) (R)-1-(3-((3-cloro-6-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

91) (R)-1-(3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

92) 1-((3R,4R)-3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

93) 1-((3R,4R)-3-((3-cloro-6-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

94) 1-((3R,4R)-3-((3-cloro-6-((1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

95) (R)-1-(3-((5-cloro-2-((1-(2-(dietilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

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

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

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

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

100) (R)-1-(3-((5-cloro-2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)(metil)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

101) (R)-1-(3-((2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)(metil)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

102) (R)-1-(3-((2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)(metil)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

103) (R)-1-(3-((2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)(metil)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

104) (R)-1-(3-((2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]

pirimidin-4-il)tio)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

105) (R)-1-(3-((6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-4-il)tio)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

106) 1-((3R,4R)-3-((6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

107) 1-((3R,4R)-3-((2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

108) (R)-1-(3-((3-cloro-6-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)tio)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

109) (R)-1-(3-((5-cloro-2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)tio)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

110) (R)-1-(3-((3-cloro-6-((1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)tio)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

111) (R)-1-(3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)tio)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

112) (R)-1-(3-((6-((1-(*terc*-butil)-1H-pirazol-4-il)amino)-3-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)tio)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

113) (R)-1-(3-((3-cloro-6-((1-isobutil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-4-il)tio)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

114) (R)-1-(3-((3-cloro-6-((1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)tio)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

115) (R)-1-(3-((3-cloro-6-((1-propil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-4-il)tio)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

116) (R)-1-(3-((3-cloro-6-(isoxazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-4-il)tio)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

117) (R)-1-(3-((3-cloro-6-(isoxazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-4-il)tio)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

118) (R)-1-(3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)(metil)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

119) (R)-1-(3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)(metil)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

120) 1-((3R,4R)-3-((3-cloro-6-((1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il) amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

121) 1-((3R,4R)-3-((3-cloro-6-((1-propil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

122) 1-((3R,4R)-3-((3-cloro-6-((1-(2-(dietilamino)etil)-1H-pirazol-4-il) amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

123) 1-((3R,4R)-3-((3-cloro-6-((1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il) amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

124) 1-((3R,4R)-3-((3-cloro-6-((1-isobutil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

125) 1-((3R,4R)-3-((3-cloro-6-((1-(3-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il) amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

126) 2-(4-((4-(((3R,4R)-1-acriloil-4-metilpiperidin-3-il)amino)-3-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetonitrilo,

127) 1-((3R,4R)-3-((3-cloro-6-((1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

128) 1-((3R,4R)-3-((3-cloro-6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

129) (R)-1-(3-((6-((1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)amino)-3-(metiltio)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

130) (R)-1-(3-((6-(isoxazol-4-ilamino)-3-(metiltio)-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

131) (R)-1-(3-((6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-3-(metiltio)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-4-il)(metil)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

132) 1-((3R,4R)-3-((6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-3-(metiltio)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

133) 1-((3R,4R)-3-((6-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-3-

(metiltio)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

134) 2-(4-((4-(((3R,4R)-1-acriloil-4-metilpiperidin-3-il)amino)-3-(metiltio)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetonitrilo,

135) 1-((3R,4R)-3-((6-((1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)amino)-3-(metiltio)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

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

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

138) 3-((3S,4R)-3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-fluoropiperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo,

139) (R)-3-(3-((3-cloro-6-((1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo,

140) (R,E)-1-(3-((5-cloro-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)but-2-en-1-ona,

141) 1-((R)-3-((5-cloro-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-3-ciclopropilprop-2-in-1-ol,

142) 1-((R)-3-((5-cloro-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)pent-2-in-1-ol,

143) 1-((R)-3-((5-cloro-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)but-2-in-1-ol,

144) (R)-1-(3-((6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)tio)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

145) 1-((3R,4R)-3-((6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

146) (R)-1-(3-((6-(isoxazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

147) (R)-1-(3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

148) (R)-4-((1-acriloilpiperidin-3-il)oxi)-2-((1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)

amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo,

149) (R)-4-((1-acriloilpiperidin-3-il)oxi)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo,

150) (R)-4-((1-acriloilpiperidin-3-il)oxi)-2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo,

151) (R)-1-(3-((2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

152) (R)-1-(3-((2-((4-morfolinofenil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

153) (R)-1-(3-((3-cloro-6-((1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

154) (R,E)-2-(3-((3-cloro-6-((1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo,

155) (R,E)-2-(3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo,

156) (R,E)-4-((1-(2-ciano-4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)oxi)-2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo,

157) (R,E)-4-((1-(2-ciano-3-ciclopropilacriloil)piperidin-3-il)oxi)-2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo,

158) (R,E)-2-(3-((3-cloro-6-((1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo,

159) 1-((3R,4R)-3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)(metil)amino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

160) (E)-2-((3S,4R)-3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-fluoropiperidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo,

161) (E)-2-((3S,4R)-3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-fluoropiperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo,

162) (R,E)-2-(3-((3-cloro-6-((1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo,

163) (R,E)-2-(3-((3-cloro-6-((1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo,

164) (R,E)-2-(3-((3-cloro-6-((1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo,

165) (R,E)-2-(3-((3-cloro-6-((1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopentilacrilonitrilo,

166) (R,E)-2-(3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo,

167) (R,E)-2-(3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-4-il)(metil)amino)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo,

168) (R,E)-2-(3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-4-il)(metil)amino)piperidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo,

169) (E)-2-((3R,4R)-3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo,

170) (E)-2-((3R,4R)-3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo,

171) (R,E)-3-ciclopropil-2-(3-((2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carbonil)acrilonitrilo,

172) (R,E)-2-(3-((2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo,

173) (R,E)-3-ciclopropil-2-(3-((2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)tio)piperidin-1-carbonil)acrilonitrilo,

174) (R,E)-2-(3-((2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)tio)piperidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo,

175) (R,E)-3-ciclopropil-2-(3-((6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carbonil)acrilonitrilo,

176) (R,E)-3-ciclopropil-2-(3-((6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)tio)piperidin-1-carbonil)acrilonitrilo,

177) (R,E)-2-(3-((5-cloro-2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo,

178) (R,E)-2-(3-((5-cloro-2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo,

179) (R,E)-2-(3-((5-cloro-2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)tio)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo,

180) (R,E)-2-(3-((5-cloro-2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)tio)piperidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo,

181) (R,E)-2-(3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-4-il)tio)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo,

182) (R,E)-3-ciclopropil-2-(3-((2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carbonil)acrilonitrilo,

183) 2-cloro-1-((3R,4R)-3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il)etan-1-ona,

184) (R)-1-(3-((6-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

185) (R)-1-(3-((6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

186) (R)-1-(3-((6-((1-isobutil-1H-pirazol-4-il)amino)-3-metil-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

187) (R)-1-(3-((6-((1-(*terc*-butil)-1H-pirazol-4-il)amino)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

188) (R)-1-(3-((6-((1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)amino)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

189) (R)-1-(3-((6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-3-(metiltio)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

190) (R)-1-(3-((6-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-3-(metiltio)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

191) (R)-1-(3-((6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-3-(metiltio)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

192) (R)-1-(3-((6-((1-(*terc*-butil)-1H-pirazol-4-il)amino)-3-(metiltio)-1H-

pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona, y

193) 1-((3S,4R)-3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-fluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona.

Además, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de sales, especialmente sales farmacéuticamente aceptables. Como sales, pueden usarse sin limitación sales habitualmente usadas en la técnica, tales como sales de adición de ácido formadas por ácidos libres farmacéuticamente aceptables. El término “sal farmacéuticamente aceptable” tal como se usa en el presente documento se refiere a cualquier sal de adición orgánica o inorgánica del compuesto representado por la fórmula química 1, cuya concentración es relativamente no tóxica e inofensiva para un paciente y se activa eficazmente y cuyos efectos secundarios no degradan la eficacia beneficiosa de los compuestos anteriores.

Pueden obtenerse sales farmacéuticamente aceptables mediante métodos convencionales usando ácidos inorgánicos u orgánicos. Por ejemplo, la sal farmacéuticamente aceptable puede prepararse disolviendo el compuesto representado por la fórmula química 1 en un disolvente orgánico miscible con agua, por ejemplo, acetona, metanol, etanol o acetonitrilo, seguido por adición de un ácido orgánico o un ácido inorgánico, y filtrado y secado de los cristales precipitados. Alternativamente, puede prepararse retirando un disolvente o una cantidad excesiva de ácido de la mezcla de reacción con adición de ácido a presión reducida, seguido por secado del residuo, o por adición de un disolvente orgánico diferente y después filtrado de la sal precipitada. En este momento, las sales preferidas pueden incluir sales derivadas de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido acético, ácido glicólico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido fumárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido palmítico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido benzoico, ácido

hidroxibenzoico, ácido fenilacético, ácido cinámico, ácido salicílico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico o ácido toluenosulfónico, y similares.

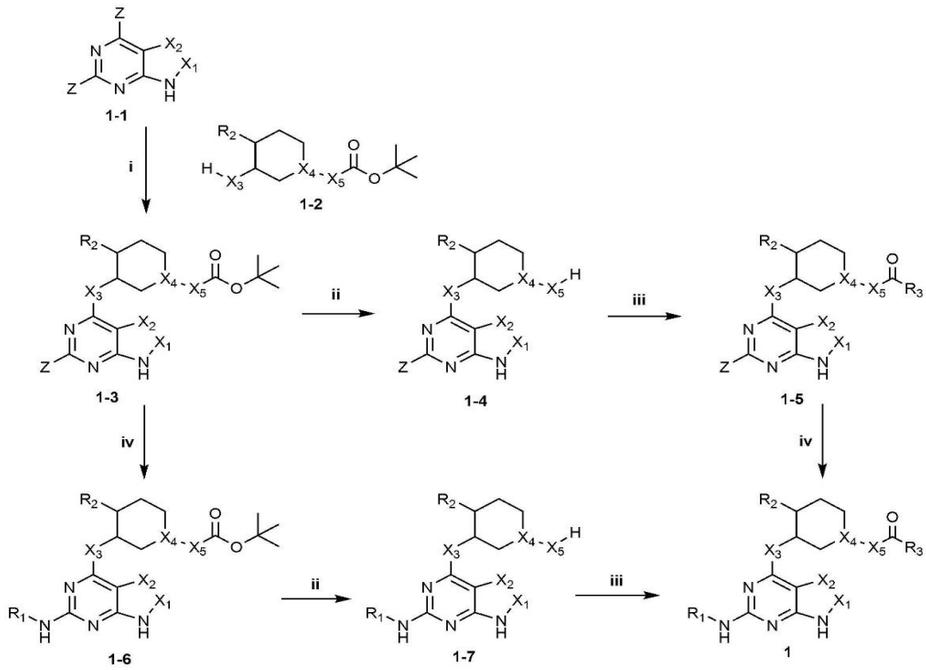
Un solvato o sal farmacéuticamente inaceptable del compuesto de fórmula química 1 puede usarse como producto intermedio cuando se prepara el compuesto de fórmula química 1, o el solvato o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El compuesto de fórmula química 1 según la presente invención incluye no sólo sales farmacéuticamente aceptables del mismo sino también todos los solvatos e hidratos que puedan prepararse a partir del mismo, y también incluye todos los posibles estereoisómeros. El solvato, el hidrato y el estereoisómero del compuesto de fórmula química 1 pueden prepararse y usarse a partir del compuesto de fórmula química 1 usando métodos comunes.

Además, el compuesto de fórmula química 1 según la presente invención puede prepararse o bien en una forma cristalina o bien en una forma no cristalina, y cuando el compuesto de fórmula química 1 se prepara en una forma cristalina, puede hidratarse o solvatarse opcionalmente. En la presente invención, el compuesto de fórmula química 1 no solamente puede incluir un hidrato estequiométrico, sino que también puede incluir un compuesto que contiene diversas cantidades de agua. El solvato del compuesto de fórmula química 1 según la presente invención incluye tanto solvatos estequiométricos como solvatos no estequiométricos.

Además, como ejemplo, la presente invención puede producir el compuesto representado por la fórmula química 1 mediante el esquema de reacción 1 a continuación.

[Esquema de reacción 1]



(en el esquema de reacción 1, X_1 a X_3, y R_1 a R_3 son tal como se definieron anteriormente, y cuando X_4 es N, X_5 es un enlace, y cuando X_4 es CH, X_5 es NH, y Z es halógeno. Preferiblemente, Z es cloro).

La etapa i es una etapa de preparar un compuesto representado por la fórmula química 1-3 haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula química 1-1 con un compuesto representado por la fórmula química 1-2. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de N,N-diisopropiletilamina a de temperatura ambiente a alta temperatura, y el disolvente es preferiblemente etanol.

La etapa ii es una etapa de preparar un compuesto representado por la fórmula química 1-4 eliminando un grupo protector a partir de un compuesto representado por la fórmula química 1-3. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en condiciones de ácido clorhídrico (preferiblemente, condiciones de ácido clorhídrico 6 N), y el disolvente es preferiblemente metanol.

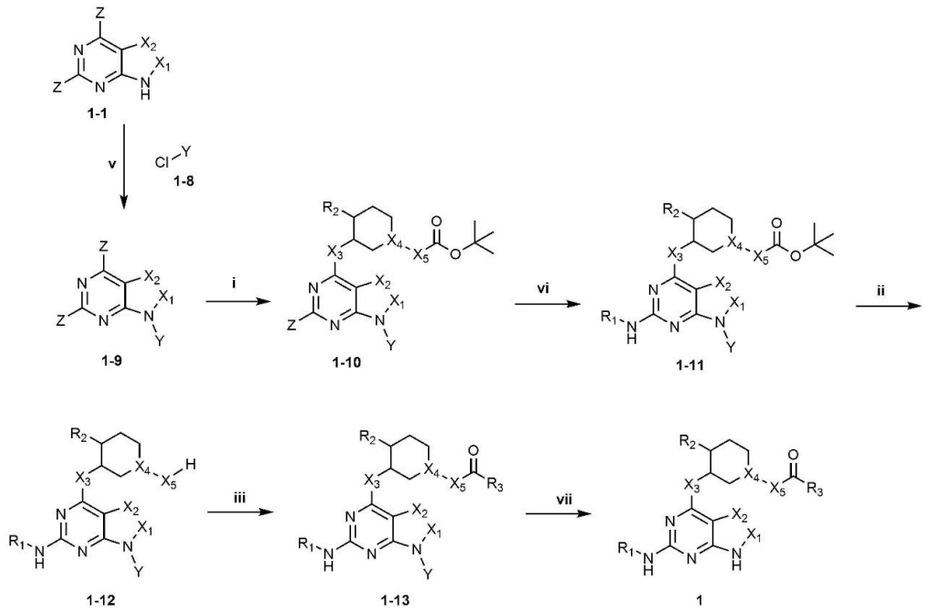
La etapa iii es una etapa de preparar un compuesto representado por la fórmula química 1-5 haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula química 1-4 con cloruro de R_3-acilo. La reacción se lleva a cabo preferiblemente a de -20ºC a 0ºC en condiciones de trietilamina o hidrogenocarbonato de sodio. Además, el disolvente es preferiblemente diclorometano o una disolución mixta de tetrahidrofurano y agua. Alternativamente, la etapa iii puede llevarse a cabo haciendo reaccionar un ácido R_3-carboxílico en lugar de un cloruro de R_3-acilo. En este caso, la reacción se lleva a cabo preferiblemente en las condiciones de N,N-diisopropiletilamina, hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio a temperatura ambiente, y el disolvente es preferiblemente tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida.

La etapa iv es una etapa de preparar un compuesto representado por la fórmula química 1 haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula química 1-5 con R_1-NH_2. La reacción se lleva a cabo preferiblemente a una alta temperatura en condiciones de ácido trifluoroacético, y el disolvente es preferiblemente 2-butanol.

Además, tal como se muestra en el esquema de reacción 1 anterior, partiendo del compuesto representado por la fórmula química 1-3, pueden prepararse el compuesto representado por la fórmula química 1-6, el compuesto representado por la fórmula química 1-7 y el compuesto representado por la fórmula química 1 en este orden, y cada una de las etapas iv, ii y iii es igual que las descritas anteriormente, excepto por los reactantes.

Además, como ejemplo, la presente invención puede producir el compuesto representado por la fórmula química 1 mediante el esquema de reacción 2 a continuación.

[Esquema de reacción 2]



(en el esquema de reacción 2, X_1 a X_3, y R_1 a R_3 son tal como se definieron anteriormente, y cuando X_4 es N, X_5 es un enlace, y cuando X_4 es CH, X_5 es NH. Y es 4-metilbencilsulfonilo o 2-(trimetilsilil)etoximetilo, Z es halógeno, y preferiblemente Z es cloro).

La etapa v es una etapa de preparar un compuesto representado por la fórmula química 1-9 haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula química 1-1 con un compuesto representado por la fórmula química 1-8. La reacción se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura de 0ºC o menos en condiciones básicas, y el disolvente es preferiblemente acetona o N,N-dimetilformamida.

La etapa i es una etapa para preparar un compuesto representado por la fórmula química 1-10 a partir del compuesto representado por la fórmula química 1-9, que es igual que la etapa i del esquema de reacción 1 excepto por los reactantes.

La etapa vi es una etapa de preparar un compuesto representado por la fórmula química 1-11 haciendo reaccionar un compuesto representado por la

fórmula química 1-10 con R_1-NH_2. La reacción se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura de 100ºC a 120ºC en condiciones de un ligando, un catalizador de paladio y una base, y el disolvente es preferiblemente 1,4-dioxano.

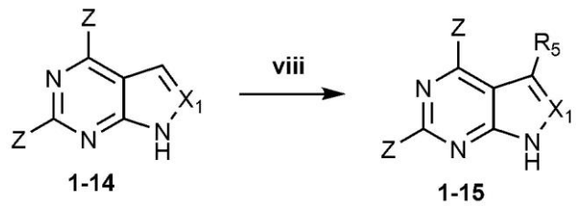
La etapa ii es una etapa para preparar un compuesto representado por la fórmula química 1-12 a partir del compuesto representado por la fórmula química 1-11, que es igual que la etapa ii del esquema de reacción 1 excepto por los reactantes.

La etapa iii es una etapa para preparar un compuesto representado por la fórmula química 1-13 a partir del compuesto representado por la fórmula química 1-12, que es igual que la etapa iii del esquema de reacción 1 excepto por los reactantes.

La etapa vii es una etapa para preparar un compuesto representado por la fórmula química 1 eliminando Y a partir de un compuesto representado por la fórmula química 1-13. Cuando Y es 4-metilbencilsulfonilo, la reacción se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura de 40ºC a 60ºC en condiciones básicas, y el disolvente es preferiblemente metanol. Además, cuando Y es 2-(trimetilsilil)etoximetilo, la reacción se lleva a cabo preferiblemente a temperatura ambiente en condiciones de ácido trifluoroacético. El disolvente es preferiblemente diclorometano.

Además, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto representado por la siguiente fórmula química 1-15 tal como se muestra en el siguiente esquema de reacción 3 cuando X_2 es CR_5 y R_5 es halógeno. El compuesto representado por la fórmula química 1-15 puede usarse como compuesto representado por la fórmula química 1-1 en los esquemas de reacción 1 y 2.

[Esquema de reacción 3]



(en el esquema de reacción 3, X_1 y R_5 son tal como se definieron anteriormente, y Z es halógeno. Preferiblemente, Z es cloro).

La etapa viii es una etapa para preparar un compuesto representado por la fórmula química 1-15 a partir del compuesto representado por la fórmula química 1-14. La reacción se lleva a cabo preferiblemente a de temperatura ambiente a 60ºC en presencia de N-halosuccinimida, y el disolvente es preferiblemente N,N-dimetilformamida.

Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para prevenir o tratar enfermedades que están asociadas con acciones inhibidoras de quinasas, que comprende el compuesto representado por la fórmula química 1, o una sal, hidrato, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.

En este caso, las enfermedades que están asociadas con acciones inhibidoras de quinasas incluyen enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades proliferativas o enfermedades hiperproliferativas, y enfermedades mediadas por inmunidad.

Tal como se usa en el presente documento, el término “prevención” se refiere a cualquier acción para retrasar o inhibir la aparición, propagación o recidiva de las enfermedades anteriormente mencionadas mediante administración de la composición de la presente invención, y “tratamiento” se refiere a cualquier acción para mejorar o cambiar a mejor los síntomas de las enfermedades anteriores mediante administración de la composición de la

presente invención.

La composición farmacéutica según la presente invención puede formularse en tipos para administraciones orales o parenterales según una práctica farmacéutica convencional. Estas formulaciones pueden contener aditivos tales como portador, adyuvante o diluyente farmacéuticamente aceptable además del principio activo.

Los portadores adecuados incluyen, por ejemplo, solución salina fisiológica, polietilenglicol, etanol, aceite vegetal y miristato de isopropilo y similares. Los diluyentes incluyen, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina y similares, pero no se limitan a los mismos. Además, los compuestos de la presente invención pueden disolverse en aceites, propilenglicol u otros disolventes habitualmente usados en la preparación de disoluciones para inyección. Además, los compuestos de la presente invención pueden formularse en pomadas o cremas para aplicación tópica.

Las formas de dosificación farmacéuticas de los compuestos de la presente invención pueden incluir usar los compuestos en forma de sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y usar los compuestos solos o como combinación y/o mezcla adecuada junto con otros compuestos farmacéuticamente activos.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse en disoluciones para inyección disolviendo, suspendiendo o emulsionando los compuestos en un disolvente soluble en agua tal como solución salina normal, dextrosa al 5% o un disolvente no acuoso tal como glicérido de ácido graso sintético, éster de ácido graso superior o propilenglicol. Las formulaciones de la presente invención pueden incluir aditivos convencionales tales como solubilizantes, agentes isotónicos, agentes de

suspensión, agentes emulsionantes, estabilizantes y conservantes.

Una dosis preferida del compuesto de la presente invención puede hacerse variar según el estado y peso de un paciente, la gravedad de una enfermedad, el tipo de un fármaco, y la vía y duración de administración, pero puede seleccionarse de manera adecuada por los expertos en la técnica. Sin embargo, con el fin de lograr los efectos deseados, el compuesto de la presente invención puede administrarse diariamente a una dosis de 0,0001 a 100 mg/kg (de peso corporal), y preferiblemente de 0,001 a 100 mg/kg (de peso corporal). La administración puede realizarse una vez al día o en dosis divididas cada día por una vía oral o parenteral. Dependiendo del método de administración, la composición puede contener el compuesto de la presente invención en una cantidad del 0,001 al 99% en peso, preferiblemente del 0,01 al 60% en peso.

La composición farmacéutica según la presente invención puede administrarse a mamíferos tales como una rata, un ratón, un animal doméstico, un ser humano, mediante diversas vías. La administración puede llevarse a cabo mediante todos los métodos posibles, por ejemplo, oral, rectal, intravenoso, intramuscular, subcutáneo, intraendometrial, inyección intracerebroventricular.

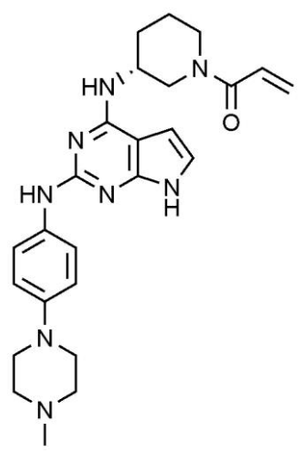
EFECTOS VENTAJOSOS

El compuesto representado por la fórmula química 1 según la presente invención o una sal, hidrato, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable del mismo pueden usarse de manera útil para la prevención o el tratamiento de enfermedades que están asociadas con acciones inhibidoras de quinasas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES

A continuación se describirá la presente invención en más detalle mediante ejemplos. Sin embargo, estos ejemplos se proporcionan únicamente con fines ilustrativos, y no deben interpretarse como limitativos del alcance de la presente invención a estos ejemplos.

Ejemplo de preparación 1: Preparación de 1(R)-1-(3-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



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

Tras disolver 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (500,0 mg, 2,7 mmol) en etanol (10 ml), se añadieron N,N-diisopropiletilamina (695,0 µl, 4,0 mmol) y (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (639,3 mg, 4,0 mmol) a la misma. Tras agitar la mezcla de reacción a 110ºC durante 12 horas, se aisló la fase orgánica, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (900,0 mg, rendimiento: 98,0%).

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,06(s, 1H), 6,38(s, 1H), 4,24-4,20(m, 1H), 3,84-3,82(m, 1H), 3,80-3,30(m, 3H), 2,01-1,90(m, 1H), 1,80-1,75(m, 1H),

1,65-1,55(m, 2H), 1,43(s, 9H).

Etapa 2: Preparación de clorhidrato de (R)-2-cloro-N-(piperidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

A (R)-3-((2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (474,0 mg, 1,4 mmol), se le añadió disolución de ácido clorhídrico 6 N (5,0 ml, cantidad en exceso) disuelta en metanol. Tras agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se concentró la mezcla de reacción y se llevó a cabo la reacción posterior sin aislamiento.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,11(d, 1H), 6,63(d, 1H), 4,52-4,49(m, 1H), 3,66-3,63(m, 1H), 3,37-3,34(m, 1H), 3,02-2,90(m, 2H), 2,19-2,16(m, 1H), 2,12-2,09(m, 1H), 1,90-1,77(m, 2H).

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

Tras disolver clorhidrato de (R)-2-cloro-N-(piperidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (500,0 mg, 1,7 mmol) en diclorometano (10,0 ml), se añadió trietilamina (725,3 µl, 5,2 mmol) a 0ºC y después se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se añadió cloruro de acriloílo (155,0 µl, 1,9 mmol) a la mezcla de reacción, seguido por agitación a 0ºC durante 1 hora. Se aisló la fase orgánica, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (250,0 mg, rendimiento: 66,0%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,02(s, 1H), 6,92-6,86(m, 1H), 6,57(s, 1H), 5,73-5,68(m, 1H), 4,60-4,28(m, 2H), 4,06-4,02(m, 1H), 3,25-2,96(m, 2H), 2,14-2,12(m, 1H), 1,92-1,88(m, 1H), 1,81-1,78(m, 1H), 1,67-1,63(m, 1H).

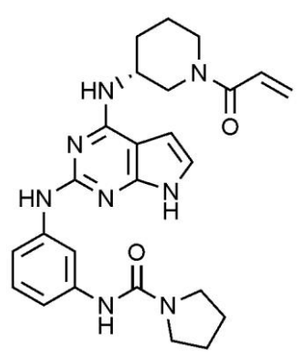
Etapa 4: Preparación de (R)-1-(3-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-

1-ona

Se disolvieron (R)-1-(3-((2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il) amino)piperidin-1-il)prop-2-ona (27,0 mg, 0,09 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il) anilina (11,5 mg, 0,06 mmol) en 2-butanol (2,0 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (6,9 µl, 0,07 mmol) a las mismas y se hizo reaccionar la mezcla de reacción a 110ºC durante 12 horas y después se concentró el disolvente. Se neutralizó la mezcla de reacción añadiendo disolución de amoniaco 7 N disuelta en metanol y se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (2,3 mg, rendimiento: 6,4%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,55-7,52(m, 2H), 6,92-90(m, 2H), 6,84-6,50(m, 2H, 6,41(s, 1H), 6,28-6,03(m, 1H), 5,80-5,46(m, 1H), 4,20-4,06(m, 3H), 3,16-3,13(m, 5H), 2,67-2,63(m, 5H), 2,38(s, 3H), 2,15-2,02(m, 1H), 1,91-1,89(m, 1H), 1,72-1,59(m, 2H).

Ejemplo 2: Preparación de (R)-N-(3-(4-(1-acriloilpiperidin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)fenil)pirrolidin-1-carboxamida,



Etapa 1: Preparación de 2,4-dicloro-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

Tras disolver 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (3,0 g, 16,0 mmol) en acetona (20,0 ml), se añadió cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (4,6 g, 23,9 mmol) a la misma. Tras enfriar hasta 0ºC, se añadió lentamente disolución de hidróxido de sodio 2 M (12,0 ml) gota a gota y después se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se aisló la fase orgánica, se trató

con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (2,9 g, rendimiento: 80,0%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,12(d, 2H), 7,76(d, 1H), 7,37(d, 2H), 6,68(d, 1H), 2,43(s, 3H).

Etapa 2: Preparación de (R)-3-((2-cloro-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Tras disolver 2,4-dicloro-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (500,0 mg, 1,5 mmol) en etanol (10 ml), se añadieron N,N-diisopropiletilamina (382,0 µl, 2,2 mmol) y (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (322,0 mg, 1,6 mmol) a la misma. Se agitó la mezcla de reacción a 110ºC durante 12 horas y después se aisló la fase orgánica, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (681,0 mg, rendimiento: 92,0%).

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10(d, 1H), 7,39(d, 1H), 7,31-7,23(m, 4H), 4,17-4,13(m, 1H), 3,70-3,60(m, 1H), 3,45-3,35(m, 3H), 2,40(s, 3H), 1,95-1,85(m, 1H), 1,70-1,65(m, 1H), 1,60-1,55(m, 2H), 1,40-1,37(m, 9H).

Etapa 3: Preparación de N-(3-nitrofenil)pirrolidin-1-carboxamida

Tras disolver 1-isocianato-3-nitrobenceno (1,0 g, 6,1 mmol) en tetrahidrofurano (10,0 ml), se añadió pirrolidina (0,6 ml, 7,3 mmol) al mismo. Se dejó reaccionar la mezcla de reacción durante 1 hora y después se concentró el disolvente a presión reducida. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (1,3 g, rendimiento: 89,0%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,47(s, 1H), 7,85-7,81(m, 2H), 7,49(t, 1H), 3,49-3,47(m, 4H), 1,98(s, 4H).

Etapa 4: Preparación de N-(3-aminofenil)pirrolidin-1-carboxamida

Tras disolver N-(3-nitrofenil)pirrolidin-1-carboxamida (1,3 g, 5,5 mmol) en metanol (30,0 ml), se añadió níquel de Raney en exceso a la misma y se remplazó por gas hidrógeno. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora, se filtró a través de Celite y se concentró el filtrado para obtener un compuesto del título (1,1 g, rendimiento: 100,0%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 6,88-6,85(m, 1H), 6,74(s, 1H), 6,61(d, 1H), 6,31(d, 1H), 3,18(s, 4H), 1,83(s, 4H).

Etapa 5: Preparación de (R)-3-((2-((3-(pirrolidin-1-carboxamido)fenil)amino)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Tras disolver (R)-3-((2-cloro-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (200,0 mg, 0,4 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (2,0 ml), se añadieron N-(3-aminofenil)pirrolidin-1-carboxamida (73,8 mg, 0,4 mmol), acetato de paladio (4,0 mg, 0,02 mmol), 4,5-*bis*-9,9-dimetilxanteno (20,8 mg, 0,04 mmol) y carbonato de cesio (234,1 mg, 0,7 mmol) al mismo. Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a 120ºC durante 30 minutos usando microondas. Se aisló la fase orgánica, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (190,0 mg, rendimiento: 78,2%).

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,57(s, 1H), 7,98(d, 1H), 7,59-7,55(m, 1H), 7,22-7,18(m, 2H), 6,91-6,89(m, 2H), 6,51(s, 1H), 6,30(s, 1H), 3,72-3,69(m, 1H), 3,47-3,39(m, 7H), 2,33(m, 3H), 1,95-1,90(m, 6H), 1,69-1,64(m, 2H), 1,59-1,56(m, 1H), 1,44-1,36(m, 9H).

Etapa 6: Preparación de clorhidrato de (R)-N-(3-((4-(piperidin-3-ilamino)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)pirrolidin-1-

carboxamida

A (R)-3-((2-((3-(pirrolidin-1-carboxamido)fenil)amino)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (190,0 mg, 0,3 mmol) se le añadió una disolución de ácido clorhídrico 6 N (5,0 ml, cantidad en exceso). Tras agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se concentró la mezcla de reacción y se llevó a cabo la reacción posterior sin aislamiento.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,38(s, 1H), 8,02(d, 2H), 7,47-7,44(m, 2H), 7,38-7,36(m, 1H), 7,32-7,28(m, 1H), 6,98-6,86(m, 3H), 3,69-3,66(m, 1H), 3,48-3,39(m, 5H), 2,98-2,94(m, 1H), 2,82-2,80(m, 1H), 2,43(s, 3H), 2,16-2,14(m, 1H), 2,06-1,98(m, 7H), 1,79-1,75(m, 1H).

Etapa 7: Preparación de (R)-N-(3-((4-(1-acriloilpiperidin-3-il)amino)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)pirrolidin-1-carboxamida

Tras disolver clorhidrato de (R)-N-(3-((4-(piperidin-3-ilamino)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)pirrolidin-1-carboxamida (160,8 mg, 0,3 mmol) en diclorometano (10,0 ml), se añadió trietilamina (110,0 µl, 0,8 mmol) al mismo a 0ºC y se agitó durante 30 minutos. Se añadió cloruro de acriloílo (60,6 µl, 0,4 mmol) a la mezcla de reacción, seguido por agitación a 0ºC durante 1 hora. Se aisló la fase orgánica, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (250,0 mg, rendimiento: 66,9%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,13(s, 1H), 7,96(d, 1H), 7,31-6,99(m, 5H), 6,85-6,45(m, 2H), 6,30-5,94(m, 1H), 6,80-5,32(m, 1H), 4,30-4,07(m, 2H), 3,45(s, 4H), 3,20-3,16(m, 2H), 3,10-2,70(m, 1H), 2,33(s, 3H), 2,15-2,10(m, 1H), 1,94(s, 4H), 1,89-1,87(m, 1H), 1,75-1,57(m, 2H).

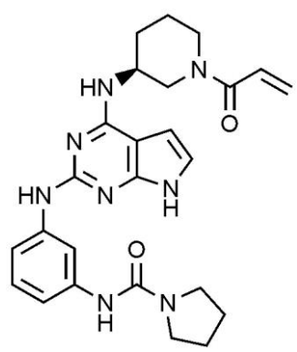
Etapa 8: Preparación de (R)-N-(3-((4-(1-acriloilpiperidin-3-il)amino)-

7H-pirrolo[2,3-d)pirimidin-2-ilamino)fenil)pirrolidin-1-carboxamida

Se disolvió (R)-N-(3-((4-(1-acriloilpiperidin-3-il)amino)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d)pirimidin-2-il)amino)fenil)pirrolidin-1-carboxamida (25,0 mg, 0,04 mmol) en metanol (1,0 ml). Se añadió hidróxido de potasio (4,5 mg, 0,08 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a 50ºC durante 12 horas. Se aisló la fase orgánica, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (2,0 mg, rendimiento: 11,1%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,09(s, 1H), 7,18-7,12(m, 3H), 7,10-6,43(m, 2H, 6,43(s, 1H), 6,31-6,00(m, 1H), 5,81-5,41(m, 1H), 4,21-4,16(m, 1H), 3,52-3,41(m, 4H), 3,43-3,17(m, 2H), 3,19-3,00(m, 1H), 2,89-2,76(m, 1H), 2,11-2,07(m, 1H), 1,93-1,92(m, 4H), 1,82-1,80(m, 1H), 1,79-1,59(m, 2H).

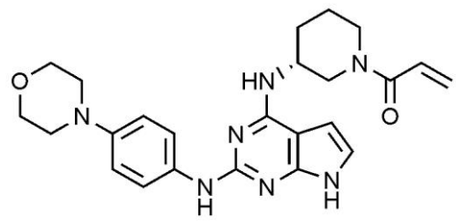
Ejemplo 3: Preparación de (S)-N-(3-(4-(1-acriloilpiperidin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)fenil)pirrolidin-1-carboxamida,



Se preparó un compuesto del título (10 mg, rendimiento: 25,3%) de la misma manera que en el ejemplo 2, excepto porque se usó (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (S)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en el ejemplo 2.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,09(s, 1H), 7,18-7,12(m, 3H), 7,10-6,43(m, 2H, 6,43(s, 1H), 6,31-6,00(m, 1H), 5,81-5,41(m, 1H), 4,21-4,16(m, 1H), 3,52-3,41(m, 4H), 3,43-3,17(m, 2H), 3,19-3,00(m, 1H), 2,89-2,76(m, 1H), 2,11-2,07(m, 1H), 1,93-1,92(m, 4H), 1,82-1,80(m, 1H), 1,79-1,59(m, 2H).

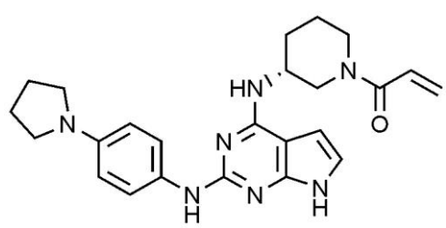
Ejemplo 4: Preparación de (R)-1-(3-(2-(4-morfolinofenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,



Se preparó un compuesto del título (9,6 mg, rendimiento: 20,0%) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto porque se usó 4-morfolinoanilina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 1.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,55-7,50(m, 2H), 6,90-6,88(m, 2H), 6,74-6,63(m, 2H), 6,54(s, 1H), 6,41-6,02(m, 1H), 5,80-5,45(m,1H), 4,21-4,05(m, 2H), 3,83-3,81(m, 4H), 3,05-3,03(m, 4H), 2,79-2,73(m, 3H), 2,15-2,10(m, 1H), 1,94-1,90(m, 1H), 1,75-1,59(m, 2H).

Ejemplo 5: Preparación de (R)-1-(3-(2-(4-(pirrolidin-1-il)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

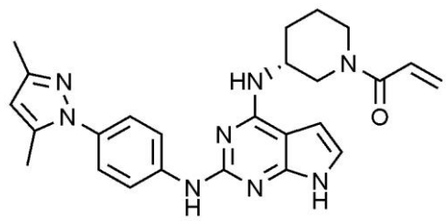


Se preparó un compuesto del título (5,6 mg, rendimiento: 11,9%) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto porque se usó 4-(pirrolidin-1-il)anilina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 1.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,45-7,36(m, 2H), 6,85-6,50(m, 4H), 6,47(s, 1H), 6,39-6,05(m, 1H), 5,85-5,54(m, 1H), 4,21-4,08(m, 2H), 3,26-3,05(m, 6H), 2,20-2,13(m, 1H), 2,00-1,98(m, 4H), 1,92-1,90(m, 1H), 1,76-1,58(m, 3H).

Ejemplo 6: Preparación de (R)-1-(3-(2-(4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-

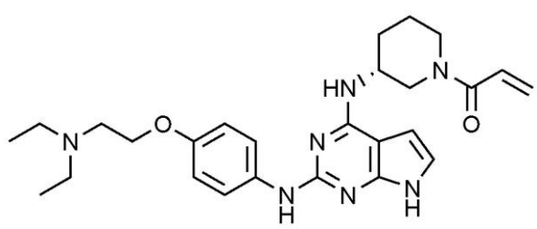
il)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (17,3 mg, rendimiento: 34,0%) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto porque se usó 4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)anilina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 1.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,86-7,84(m, 2H), 7,24-7,23(m, 2H), 7,04-6,68(m, 2H), 6,44(s, 1H), 6,24-6,01(m, 2H), 5,76-5,50(m, 1H), 4,35-4,11(m, 2H), 3,50-2,74(m, 3H), 2,20(s, 6H), 2,00-1,92(m, 1H), 1,87-1,60(m, 3H).

Ejemplo 7: Preparación de (R)-1-(3-(2-(4-(2-(dietilamino)etoxi)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

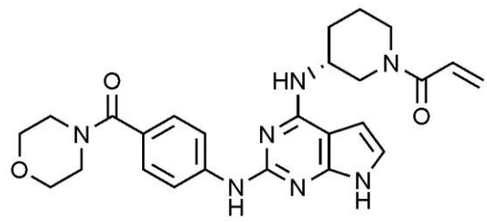


Se preparó un compuesto del título (10,0 mg, rendimiento: 19,0%) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto porque se usó 4-(2-(dietilamino)etoxi)anilina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 1.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,54-7,50(m, 2H), 6,85-6,82(m, 2H), 6,74-6,50(m, 2H), 6,40(s, 1H), 6,30-6,06(m, 1H), 5,80-5,46(m, 1H), 4,21-4,06(m, 4H), 3,20-3,10(m, 1H), 2,92-2,90(m, 3H), 2,72-2,66(m, 5H), 2,20-2,15(m, 1H), 1,91-1,88(m, 1H), 1,85-1,59(m, 2H), 1,12-1,05(m, 6H).

Ejemplo 8: Preparación de (R)-1-(3-(2-(4-(morfolin-4-

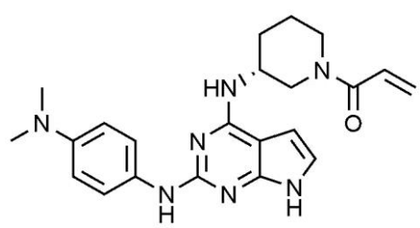
carbonil)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (6,9 mg, rendimiento: 13,3%) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto porque se usó (4-aminofenil)(morfolino)metanona en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 1.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,84-7,79(m, 2H), 7,34-7,33(m, 2H), 6,82-6,80(m, 1H), 6,64-6,55(m, 1H), 6,44(s, 1H), 6,27-6,03(m, 1H), 5,80-5,46(m, 1H), 4,40-4,16(m, 2H), 3,68-3,57(m, 9H), 3,16-3,11(m, 1H), 2,90-2,73(m, 1H), 2,20-2,17(m, 1H), 2,15-1,93(m, 1H), 1,85-1,61(m, 2H).

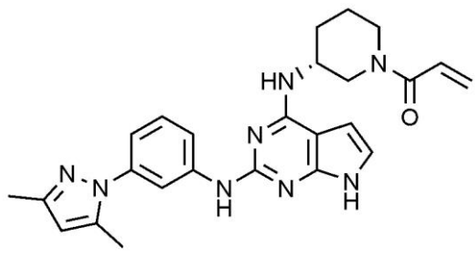
Ejemplo 9: Preparación de (R)-1-(3-(2-(4-(dimetilamino)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (8,1 mg, rendimiento: 18,4%) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto porque se usó N,N-dimetilbenceno-1,4-diamina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 1.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,48-7,43(m, 2H), 6,83-6,47(m, 4H), 6,40(s, 1H), 6,27-6,02(m, 1H), 5,78-5,46(m, 1H), 4,21-4,10(m, 2H), 3,26-3,07(m, 2H), 2,84(s, 6H), 2,80-2,74(m, 1H), 2,14-2,13(m, 1H), 1,94-1,90(m, 1H), 1,62-1,55(m, 2H).

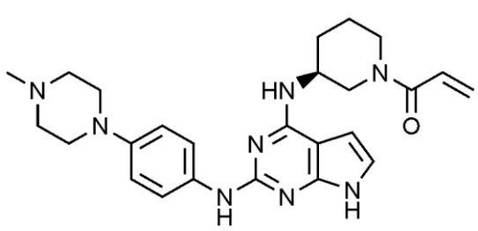
Ejemplo 10: Preparación de (R)-1-(3-(2-(3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (9,8 mg, rendimiento: 19,6%) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto porque se usó 3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)anilina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 1.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,19-8,17(m, 1H), 7,60-7,50(m, 1H), 7,35-7,31(m, 1H), 6,90-6,88(m, 1H), 6,64-6,55(m, 2H), 6,44-6,42(m, 1H), 6,23-6,03(m, 2H), 5,85-5,55(m, 1H), 4,36-4,00(m, 2H), 3,67-3,40(m, 1H), 3,16-3,13(m, 1H), 2,77-2,74(m, 1H), 2,28(s, 3H), 2,24(s, 3H), 2,18-2,05(m, 1H), 1,86-1,48(m, 3H).

Ejemplo 11: Preparación de (S)-1-(3-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

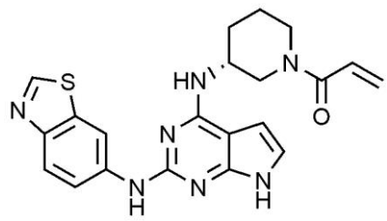


Se preparó un compuesto del título (9,8 mg, rendimiento: 19,6%) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto porque se usó (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (S)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en el ejemplo 1.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,58-7,51(m, 2H), 6,92-6,86 (m, 2H), 6,50-6,41(m, 2H), 6,28-6,03 (m, 1H), 5,80-5,46(m, 1H), 4,20-4,06(m, 2H), 3,72-3,66 (m, 2H), 3,12(m, 4H), 2,65 (m, 4H), 2,36(s, 3H), 2,15-2,02(m, 1H),

1,91-1,89(m, 2H), 1,72-1,59(m, 2H).

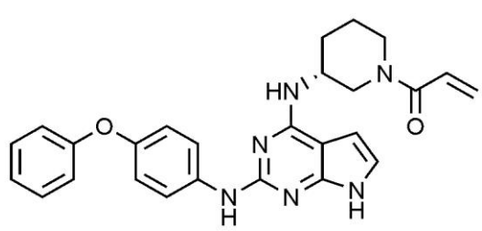
Ejemplo 12: Preparación de (R)-1-(3-(2-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (7,5 mg, rendimiento: 29,8%) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto porque se usó benzo[d]tiazol-6-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 1.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,97(s, 1H), 8,80(d, 1H), 7,87(d, 1H), 7,62-7,56(m, 1H), 6,81-6,43(m, 3H), 6,27-5,93(m, 1H), 5,80-5,33(m, 1H), 4,28-4,23(m, 2H), 3,26-2,74(m, 3H), 2,20-2,14(m, 1H), 1,94-1,93(m, 1H), 1,68-1,63(m, 2H).

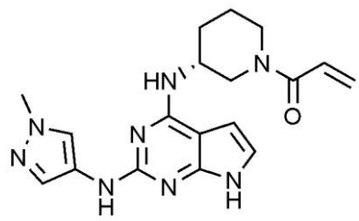
Ejemplo 13: Preparación de (R)-1-(3-(2-(4-fenoxifenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (6,0 mg, rendimiento: 12,2%) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto porque se usó 4-fenoxianilina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 1.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,37-7,35(m, 2H), 7,29-7,28(m, 2H), 7,12-7,10(m, 2H, 7,03-6,98(m, 3H), 6,71-6,49(m, 2H), 6,37-6,10(m, 1H), 5,70-5,58(m, 1H), 4,22-4,19(m, 1H), 3,28-3,25(m, 1H), 2,89-2,78(m, 1H), 2,59-2,54(m, 2H), 2,07-2,05(m, 1H), 1,85-1,81(m, 1H), 1,79-1,53(m, 2H).

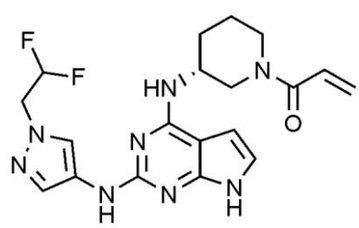
Ejemplo 14: Preparación de (R)-1-(3-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (10,0 mg, rendimiento: 28,6%) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto porque se usó 1-metil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 1.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,89(d, 1H), 7,59(d, 1H), 6,84-6,52(m, 2H), 6,40(s, 1H), 6,25-6,07(m, 1H), 5,78-5,50(m, 1H), 4,22-4,16(m, 2H), 3,81(s, 3H), 3,27-2,80(m, 2H), 2,17-2,14(m, 1H), 1,93-1,91(m, 1H), 1,76-1,61(m, 2H).

Ejemplo 15: Preparación de (R)-1-(3-(2-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

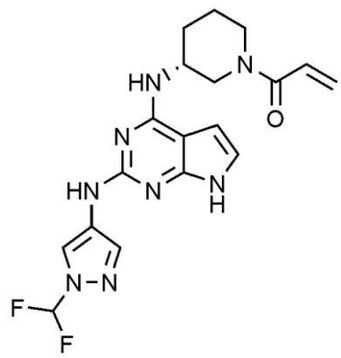


Se preparó un compuesto del título (14,0 mg, rendimiento: 30,9%) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto porque se usó 1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 1.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,12-7,99(m, 1H), 7,61-7,52(m, 1H), 6,83-6,52(m, 2H), 6,40(s, 1H), 6,26-6,05(m, 2H) 5,79-5,50(m, 1H), 4,48-4,43(m, 2H), 4,24-4,21(m, 1H), 4,11-4,08(m, 2H), 3,16-3,11(m, 1H), 2,16-2,13(m, 1H), 1,95-1,89(m, 1H), 1,73-1,61(m, 2H).

Ejemplo 16: Preparación de (R)-1-(3-(2-(1-(difluorometil)-1H-

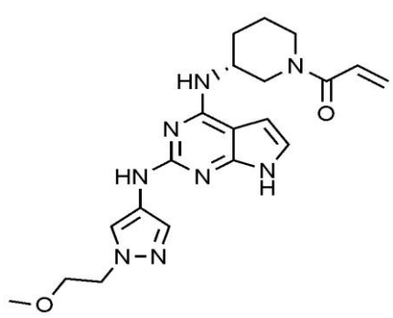
pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (7,0 mg, rendimiento: 24,2%) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto porque se usó 1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 1.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,39(d, 1H), 7,76(d, 1H), 7,36-7,34(m, 2H), 7,22-7,02(m, 1H), 6,77-6,57(m, 2H), 6,41(s, 1H), 6,25-6,06 (m, 1H), 5,78-5,52(m, 1H), 4,12-4,08(m, 2H), 3,16-3,14(m, 1H), 2,72-2,65(m, 1H), 2,19-2,17(m, 1H), 1,96-1,92(m, 1H), 1,82-1,73(m, 1H), 1,64-1,61(m, 2H).

Ejemplo 17: Preparación de (R)-1-(3-(2-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

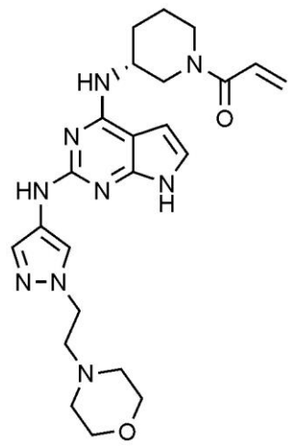


Se preparó un compuesto del título (6,5 mg, rendimiento: 27,1%) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto porque se usó 1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 1.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,00(d, 1H), 7,55(d, 1H), 6,74-6,52(m, 2H), 6,41(s, 1H), 6,26-6,06(m, 1H), 5,78-5,51(m, 1H), 4,23-4,19(m, 3H), 4,15-4,10(m, 1H), 3,71-3,67 (m, 4H), 3,35 (s, 3H), 3,16-3,14(m, 1H), 2,18-2,17(m,

1H), 1,96-1,93(m, 1H), 1,65-1,63(m, 2H).

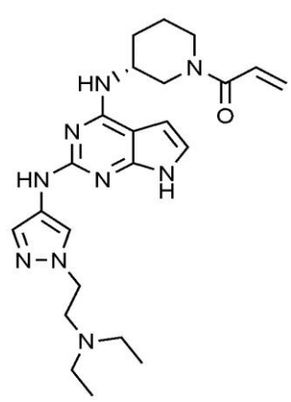
Ejemplo 18: Preparación de (R)-1-(3-(2-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (17,5 mg, rendimiento: 34,3%) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto porque se usó 1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 1.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,98(d, 1H), 7,55(d, 1H), 6,73-6,56(m, 2H), 6,41(s, 1H), 6,40-6,07(m, 1H), 5,78-5,51(m, 1H), 4,23-4,18(m, 4H), 3,65-3,64(m, 4H), 3,30-3,16 (m, 1H), 2,78-2,71(m, 3H), 2,46 (s, 4H), 2,18-2,13(m, 1H), 1,94-1,92(m, 1H), 1,62-1,60(m, 2H).

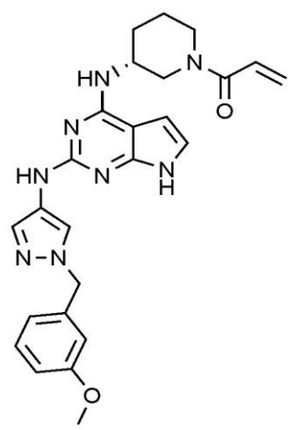
Ejemplo 19: Preparación de (R)-1-(3-(2-(1-(2-(dietilamino)etil)-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (4,5 mg, rendimiento: 10,0%) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto porque se usó 1-(2-(dietilamino)etil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 1.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,99(d, 1H), 7,56(d, 1H), 6,74-6,57(m, 2H, 6,42(s, 1H), 6,41-6,08(m, 1H), 5,78-5,52(m, 1H), 4,25-4,19(m, 4H), 3,31-3,12(m, 1H), 3,02-2,92(m, 2H), 2,66-2,60(m, 6H), 2,20-2,17(m, 1H), 2,00-1,92(m, 1H), 1,80-1,72(m, 2H), 1,71-1,59(m, 2H), 1,34-1,29(m, 4H).

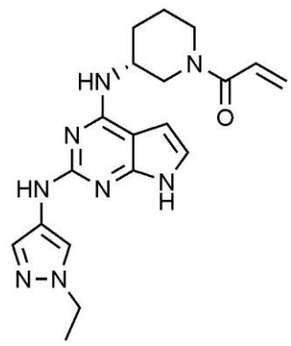
Ejemplo 20: Preparación de (R)-1-(3-(2-(1-(3-metoxibencil)-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (9,0 mg, rendimiento: 17,6%) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto porque se usó 1-(3-metoxibencil)-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 1.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,09(d, 1H), 7,57(d, 1H), 7,23-7,22 (m, 1H), 6,85-6,78(m, 3H), 6,76-6,70(m, 2H), 6,40(s, 1H), 6,21-6,18(m, 1H), 5,73-5,71(m, 1H), 5,24-5,19 (m, 2H), 4,13-4,11 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,83-3,75(m, 1H), 3,38-3,01(m, 1H), 2,07-2,01(m, 1H), 1,92-1,87(m, 1H), 1,86-1,71(m, 1H), 1,69-1,49(m, 2H).

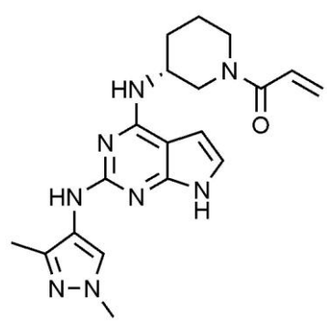
Ejemplo 21: Preparación de (R)-1-(3-(2-(1-etil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (15,0 mg, rendimiento: 36,6%) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto porque se usó 1-etil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 1.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,96(d, 1H), 7,52(d, 1H), 6,73-6,52(m, 2H), 6,39(s, 1H), 6,26-6,06(m, 1H), 5,78-5,51(m, 1H), 4,23-4,21(m, 3H), 4,20-4,07(m, 3H), 3,28-3,08(m, 1H), 2,16-2,14(m, 1H), 1,92-1,90(m, 1H), 1,61-1,59(m, 1H), 1,39-1,23(m, 2H).

Ejemplo 22: Preparación de (R)-1-(3-(2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

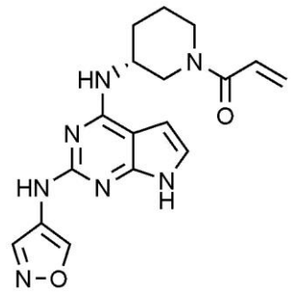


Se preparó un compuesto del título (3,5 mg, rendimiento: 8,5%) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto porque se usó 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 1.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,83(d, 1H), 6,73-6,56(m, 2H), 6,55(s, 1H), 6,40-6,39(m, 1H), 5,35-5,33(m, 1H), 4,18-4,10(m, 3H), 3,76(s, 3H), 3,22-3,16(m, 1H), 2,22(s, 3H), 2,19-2,17(m, 1H), 2,16-2,14(m, 1H), 1,95-1,90(m, 1H), 1,78-1,70(m, 1H), 1,65-1,60(m, 2H).

Ejemplo 23: Preparación de (R)-1-(3-(2-(isoxazol-4-ilamino)-7H-

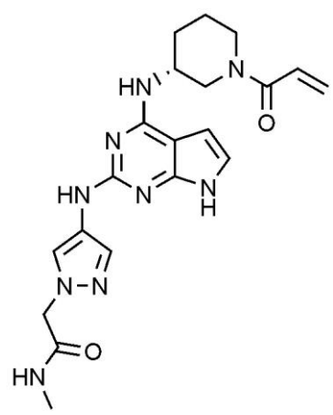
pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (4,5 mg, rendimiento: 11,8%) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto porque se usó isoxazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 1.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 9,04(d, 1H), 8,49(d, 1H), 6,78-6,57(m, 2H), 6,43-6,12(m, 1H), 5,56-5,34(m, 1H), 4,18-4,12(m, 3H), 3,25-3,16(m, 1H), 2,20-2,16(m, 1H), 1,93-1,91(m, 1H), 1,79-1,74(m, 1H), 1,71-1,60(m, 2H).

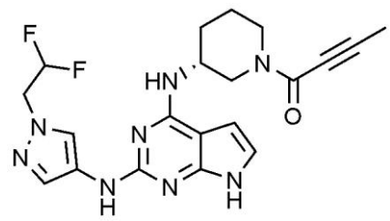
Ejemplo 24: Preparación de (R)-2-(4-(4-(1-acriloilpiperidin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida



Se preparó un compuesto del título (11,9 mg, rendimiento: 40,2%) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto porque se usó 2-(4-amino-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 1.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,96-7,90(m, 1H), 7,57-7,50(m, 1H), 6,86-6,50(m, 1H), 6,27-6,09(m, 1H), 5,80-5,56(m, 1H), 4,42-4,29(m, 2H), 4,14-4,09(m, 2H), 3,97-3,41(m, 3H), 2,15-2,09(m, 1H), 1,93-1,86(m, 2H), 1,64-1,60(m, 1H), 1,45-1,40(m, 3H).

Ejemplo 25: Preparación de (R)-1-(3-(2-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)but-2-in-1-ona



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

Tras disolver 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (500,0 mg, 2,7 mmol) en etanol (10 ml), se añadieron N,N-diisopropiletilamina (695,0 µl, 4,0 Mmol) y (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (639,3 mg, 4,0 eq.) al mismo. Se agitó la mezcla de reacción a 110ºC durante 12 horas y se aisló la fase orgánica, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (900,0 mg, rendimiento: 98%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,06(s, 1H), 6,38(s, 1H), 4,24-4,20(m, 1H), 3,84-3,82(m, 1H), 3,80-3,30(m, 3H), 2,01-1,90(m, 1H), 1,80-1,75(m, 1H), 1,65-1,55(m, 2H), 1,43(s, 9H).

Etapa 2: Preparación de (R)-2-cloro-N-(piperidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

A (R)-3-((2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (474,0 mg, 1,4 mmol), se le añadió disolución de ácido clorhídrico 6 N (5,0 ml, cantidad en exceso) disuelta en metanol. Tras agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se neutralizó la mezcla de reacción con disolución saturada de bicarbonato de sodio. Se aisló la fase orgánica, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida para obtener un compuesto del título sin aislamiento.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,11(d, 1H), 6,63(d, 1H), 4,52- 4,49(m, 1H), 3,66-3,63(m, 1H), 3,37-3,34(m, 1H), 3,02-2,90(m, 2H), 2,19-2,16(m, 1H), 2,12-2,09(m, 1H), 1,90-1,77(m, 2H).

Etapa 3: Preparación de (R)-1-(3-((2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)but-2-in-1-ona

Tras disolver ácido 2-butenoico (84,1 mg, 0,2 mmol) en tetrahidrofurano (3,0 ml), se añadieron N,N-diisopropiletilamina (69,2 mg, 0,4 mmol) y hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazol[4,5-b]piridinio (90,6 mg, 0,2 mmol) al mismo y se agitó durante 30 minutos. Se añadió (R)-2-cloro-N-(piperidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-amina (50,0 mg, 0,2 mmol) a esta mezcla de reacción, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Se aisló la fase orgánica, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (49,0 mg, rendimiento: 77,8%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,03-7,01(m, 1H), 6,61-6,55(m, 1H), 4,45-3,83(m, 3H), 3,65-3,58(m, 1H), 2,94-2,80(m, 1H), 2,15-2,09(m, 1H), 1,92-1,90(m, 2H), 1,85-1,79(m, 3H), 1,67-1,58(m, 1H).

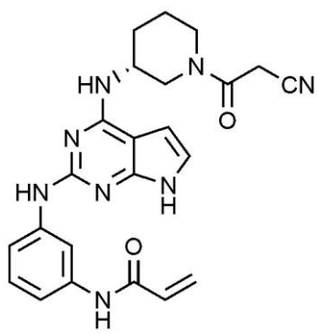
Etapa 4: Preparación de (R)-1-(3-(2-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)but-2-in-1-ona

Se disolvieron (R)-1-(3-((2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino) piperidin-1-il)but-2-in-1-ona (25,0 mg, 0,08 mmol) y 2,2-difluoroetil-1H-pirazol-4-amina (7,2 mg, 0,05 mmol) en 2-butanol (2,0 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (4,8 µl, 0,06 mmol) a la mezcla de reacción y se hizo reaccionar a 110ºC durante 5 horas y después se concentró el disolvente. Se neutralizó esta mezcla de reacción añadiendo disolución de amoniaco 7 N disuelta en metanol. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna

para obtener un compuesto del título (5,1 mg, rendimiento: 24,3%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,08(s, 1H), 7,65-7,50(m, 1H), 6,76-6,73(m, 1H), 6,44-6,38(m, 1H), 6,30-6,06(m, 1H), 5,60-4,29(m, 6H), 3,29-3,15(m, 1H), 2,15-2,11(m, 1H). 2,04-2,00(m, 1H), 1,94-1,91(m, 1H), 1,85-1,65(m, 4H).

Ejemplo 26: Preparación de (R)-N-(3-(4-(1-(2-cianoacetil)piperidin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)fenil)acrilamida



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

Tras disolver 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (500,0 mg, 2,7 mmol) en etanol (10 ml), se añadieron N,N-diisopropiletilamina (695,0 µl, 4,0 mmol) y (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (639,3 mg, 4,0 eq.) a la misma. Se agitó la mezcla de reacción a 110ºC durante 12 horas y se aisló la fase orgánica, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (900,0 mg, rendimiento: 98,0%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,06(s, 1H), 6,38(s, 1H), 4,24-4,20(m, 1H), 3,84-3,82(m, 1H), 3,80-3,30(m, 3H), 2,01-1,90(m, 1H), 1,80-1,75(m, 1H), 1,65-1,55(m, 2H), 1,43(s, 9H).

Etapa 2: Preparación de (R)-2-cloro-N-(piperidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

A (R)-3-((2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (474,0 mg, 1,4 mmol), se le añadió disolución de ácido clorhídrico 6 N (5,0 ml, cantidad en exceso) disuelta en metanol. Tras agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se neutralizó la mezcla de reacción con disolución saturada de bicarbonato de sodio. Se aisló la fase orgánica, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida para obtener un compuesto del título sin aislamiento.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,11(d, 1H), 6,63(d, 1H), 4,52- 4,49(m, 1H), 3,66-3,63(m, 1H), 3,37-3,34(m, 1H), 3,02-2,90(m, 2H), 2,19-2,16(m, 1H), 2,12-2,09(m, 1H), 1,90-1,77(m, 2H).

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

Tras disolver ácido cianoacético (40,6 mg, 0,4 mmol) en tetrahidrofurano (3,0 ml), se añadieron N,N-diisopropiletilamina (140 ul, 0,8 mmol) y hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazol[4,5-b]-piridinio (181,3 mg, 0,4 mmol) al mismo y se agitó durante 30 minutos. Se añadió (R)-2-cloro-N-(piperidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (100,0 mg, 0,3 mmol) a esta mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se aisló la fase orgánica, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (49,0 mg, rendimiento: 77,8%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 6,99(d, 1H), 6,45(d, 1H), 4,20-4,00(m, 2H), 3,84-3,62(m, 1H), 3,48-3,41(m, 1H), 2,97(s, 2H), 2,10(s, 1H), 1,85-1,82(m, 1H), 1,72-1,70(m, 1H).

Etapa 4: Preparación de N-(3-nitrofenil)acrilamida

Se disolvió 3-nitroanilina (300,0 mg, 2,2 mmol) en tetrahidrofurano (3,0

ml) a la que se añadió trietilamina (450,0 µl, 3,3 mmol) y se agitó la mezcla durante 10 minutos. Tras enfriar hasta 0ºC, se añadió cloruro de acriloílo (260,0 µl, 3,3 mmol), seguido por agitación durante 2 horas. Se aisló la fase orgánica, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (365,0 mg, rendimiento: 87,0%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,70(s, 1H), 7,98-7,93(m, 2H), 7,59-7,55(m, 1H), 6,45-6,42(m, 2H), 5,83(s, 1H).

Etapa 5: Preparación de N-(3-aminofenil)acrilamida

Se disolvió N-(3-nitrofenil)acrilamida (365,0 mg, 1,9 mmol) en etanol (3,0 ml). Se añadió cloruro de estaño (857,0 mg, 3,8 mmol) a la misma y se agitó la mezcla a 100ºC durante 2 horas y después se neutralizó con disolución de hidróxido de sodio 1 N. Se extrajo la mezcla de reacción con diclorometano y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto del título (300,3 mg, rendimiento: 98,0%).

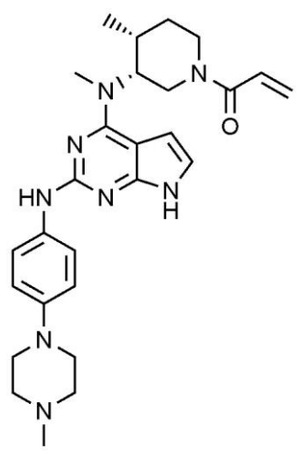
^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,47(s, 1H), 7,26-7,23(m, 1H), 7,01(t, 1H), 6,74(d, 1H), 6,45-6,42(m, 1H), 6,30-6,21(m, 1H), 5,74-5,72 (m, 1H).

Etapa 6: Preparación de (R)-N-(3-(4-(1-(2-cianoacetil)piperidin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)fenil)acrilamida

Se disolvieron (R)-1-(3-((2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (25,0 mg, 0,08 mmol) y N-(3-aminofenil)acrilamida (7,2 mg, 0,05 mmol) en 2-butanol (2,0 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (4,8 µl, 0,06 mmol) a la mezcla de reacción y se hizo reaccionar a 110ºC durante 5 horas y después se concentró el disolvente. Se neutralizó esta mezcla de reacción añadiendo disolución de amoniaco 7 N disuelta en metanol. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (5,1 mg, rendimiento: 24,3%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,22-7,21(m, 1H), 7,19-7,18(m, 1H), 7,15-7,14(m, 1H), 6,97-7,95(m, 1H), 6,79(s, 1H), 6,47-6,42(m, 2H), 6,37-6,31(m, 1H), 5,76-5,73(m, 1H), 5,49(s, 1H), 4,59-4,52(m, 1H), 4,40-4,34(m, 1H), 3,95-3,87(m, 1H), 3,44(s, 2H), 2,81-2,74(m, 1H), 2,17-2,15(m, 1H), 2,01-1,96(m, 1H), 1,85-1,83(m, 1H), 1,73-1,60(m, 2H).

Ejemplo 27: Preparación de 1-((3R,4R)-4-metil-3-(metil(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Preparación de 2,4-dicloro-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

Se disolvieron 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (3,0 g, 15,9 mmol) y cloruro de 4-toluenosulfonilo (3,7 g, 23,9 mmol) en acetona (20,0 ml). Tras enfriar hasta 0ºC, se añadió lentamente disolución de hidróxido de sodio 2 M (12,0 ml) gota a gota al mismo, se agitó durante 2 horas y después se filtró a través de acetona para obtener un compuesto del título (2,9 g, rendimiento: 80,0%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,12(d, 2H), 7,76(d, 1H), 7,37(d, 2H), 6,68(d, 1H), 2,43(s, 3H).

Etapa 2: Preparación de (3R, 4R)-3-((2-cloro-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)(metil)amino)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se disolvieron 2,4-dicloro-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1,5 g, 5,1 mmol) y (3R,4R)-1-bencil-N,4-dimetilpiperidin-3-amina (965,0 mg, 5,1 mmol) en etanol (20,0 ml). Se añadió N,N-diisopropiletilamina (4,2 g, 30,6 mmol) gota a gota a las mismas y se hizo reaccionar a 110ºC durante 12 horas, después se concentró a presión reducida y se aisló el residuo con cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (1,3 g, rendimiento: 85,0%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,18(d, 2H), 7,45(d, 1H), 7,37-7,22(m, 7H), 6,62(s, 1H), 3,76-3,51(m, 2H), 3,49-3,31(m, 3H), 2,89-2,45(m, 1H), 2,38(s, 3H), 2,35-2,13(m, 1H), 1,70-1,56(m, 3H), 0,88(s, 3H).

Etapa 3: Preparación de (3R,4R)-4-metil-3-(metil(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Tras disolver (3R,4R)-3-((2-cloro-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)(metil)amino)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,3 mmol), acetato de paladio (3,04 mg, 0,02 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (7,87 mg, 0,01 mmol), 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (53,26 mg, 0,2 mmol) y carbonato de cesio (184 mg, 0,6 mmol) en dioxano (1,0 ml), se hizo reaccionar la mezcla a 120ºC usando un aparato de microondas durante 30 minutos. Se aisló la fase orgánica, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (75,0 mg, rendimiento: 65,0%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,93(d, 2H), 7,64(d, 1H), 7,31-7,22(m, 4H), 7,20-7,16(m, 4H), 6,98(d, 2H), 6,12(d, 1H), 3,50(s, 2H), 3,32-3,31(m, 1H), 3,15(s, 4H), 2,72(t, 1H), 2,68(s, 3H), 2,69(s, 4H), 2,65(d, 1H), 2,51(s, 1H), 2,43(s, 1H), 2,35(s, 3H), 2,27(s, 3H), 2,20(s, 1H), 1,85(s, 1H), 1,56(s, 1H), 0,89(d, 3H).

Etapa 4: Preparación de (3R,4R)-4-metil-3-(metil(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Tras disolver (3R,4R)-4-metil-3-(metil(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil) amino)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,2 mmol) en metanol (3,0 ml), se añadió hidróxido de potasio (16 mg, 0,4 mmol) al mismo. Tras hacer reaccionar a 70ºC durante 12 horas, se eliminó el metanol y se añadieron agua y dietil éter. Se aisló la fase orgánica, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (80,0 mg, rendimiento: 88,0%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,58(d, 2H), 7,32-7,29(m, 4H), 7,24-7,22(m, 1H), 6,94(d, 2H), 6,77(d, 1H), 6,56(d, 1H), 3,50(s, 2H), 3,33-3,30(m, 1H), 3,15(s, 4H), 2,72(t, 1H), 2,70(s, 4H), 2,67(d, 1H), 2,52(s, 1H), 2,45(s, 1H), 2,37(s, 3H), 2,29(s, 3H), 2,23(s, 1H), 1,87(s, 1H), 1,57(s, 1H), 0,88(d, 3H).

Etapa 5: Preparación de N4-metil-N2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-N4-((3R,4R)-4-metilpiperidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina

Tras disolver (3R, 4R)-4-metil-3-(metil(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (70,0 mg, 0,1 mmol) en metanol, se añadió un exceso de paladio al 10% en peso sobre carbono y se remplazó por gas hidrógeno. Tras agitar durante 5 horas, se filtró la mezcla de reacción a través de Celite. Se concentró el filtrado para obtener un compuesto del título (65,0 mg, rendimiento: 98,0%).

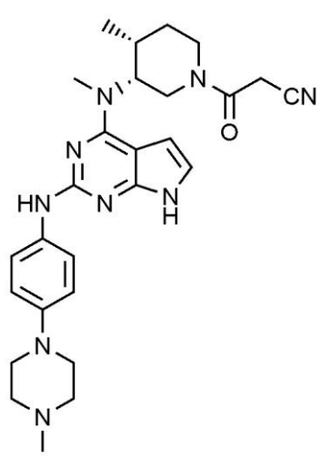
^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,71(d, 2H), 6,94(d, 2H), 6,93(d, 1H), 6,47(d, 1H), 3,37-3,33(m, 2H), 3,16(s, 4H), 2,74(t, 1H), 2,72(s, 4H), 2,66(d, 1H), 2,54(s, 1H), 2,42(s, 1H), 2,36(s, 3H), 2,30(s, 3H), 2,24(s, 1H), 1,88(s, 1H), 0,99(d, 3H).

Etapa 6: Preparación de 1-((3R,4R)-4-metil-3-(metil(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

Se disolvió N4-metil-N2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-N4-((3R, 4R)-4-metilpiperidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina (40 mg, 0,1 mmol) en diclorometano (1,0 ml) a lo que se añadió trietilamina (40,0 µl, 0,3 mmol) y se agitó la mezcla durante 10 minutos. Tras enfriar hasta 0ºC, se añadió cloruro de acriloílo (8,0 µl, 0,1 mmol), seguido por agitación durante 2 horas. Se aisló la fase orgánica, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (11,0 mg, rendimiento: 23,0%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,16(d, 2H), 7,09(s, 1H), 6,98(d, 2H), 6,83-6,39(m, 2H), 6,345-6,19(m, 1H), 5,77-5,65(m, 1H), 4,76(s, 1H), 3,81-3,77(m, 2H), 3,68-3,63(m, 2H), 3,36(s, 3H), 3,22(s, 4H), 2,64(s, 4H), 2,37(s, 3H), 2,24(s, 1H), 1,64(s, 1H), 1,59(s, 1H), 0,99-0,97(m, 3H).

Ejemplo 28: Preparación de 3-((3R,4R)-4-metil-3-(metil(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo



Etapa 1: Preparación de 2,4-dicloro-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

Se disolvieron 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (3,0 g, 15,9 mmol) y cloruro de 4-toluenosulfonilo (3,7 g, 23,9 mmol) en acetona (20,0 ml). Tras enfriar hasta 0ºC, se añadió lentamente disolución de hidróxido de sodio 2 M (12,0 ml) gota a gota, seguido por agitación durante 2 horas y después se lavó y se filtró con acetona para obtener un compuesto del título (2,9 g, rendimiento: 80,0%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,12(d, 2H), 7,76(d, 1H), 7,37(d, 2H), 6,68(d, 1H), 2,43(s, 3H).

Etapa 2: Preparación de (3R, 4R)-3-((2-cloro-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)(metil)amino)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se disolvieron 2,4-dicloro-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1,5 g, 5,1 mmol) y (3R, 4R)-1-bencil-N,4-dimetilpiperidin-3-amina (965,0 mg, 5,1 mmol) en etanol (20,0 ml). Se añadió N,N-diisopropiletilamina (4,2 g, 30,6 mmol) gota a gota y se hizo reaccionar la mezcla a 110ºC durante 12 horas y después se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (1,3 g, rendimiento: 85,0%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,18(d, 2H), 7,45(d, 1H), 7,37-7,22(m, 7H), 6,62(s, 1H), 3,76-3,51(m, 2H), 3,49-3,31(m, 3H), 2,89-2,45(m, 1H), 2,38(s, 3H), 2,35-2,13(m, 1H), 1,70-1,56(m, 3H), 0,88(s, 3H).

Etapa 3: Preparación de (3R,4R)-4-metil-3-(metil(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Tras disolver (3R,4R)-3-((2-cloro-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)(metil)amino)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,3 mmol), acetato de paladio (3,04 mg, 0,02 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (7,87 mg, 0,01 mmol), 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (53,26 mg, 0,2 mmol) y carbonato de cesio (184 mg, 0,6 mmol) en dioxano (1,0 ml),

se hizo reaccionar la mezcla a 120ºC usando un aparato de microondas durante 30 minutos. Se aisló la fase orgánica, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (75,0 mg, rendimiento: 65%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,93(d, 2H), 7,64(d, 1H), 7,31-7,22(m, 4H), 7,20-7,16(m, 4H), 6,98(d, 2H), 6,12(d, 1H), 3,50(s, 2H), 3,32-3,31(m, 1H), 3,15(s, 4H), 2,72(t, 1H), 2,68(s, 3H), 2,69(s, 4H), 2,65(d, 1H), 2,51(s, 1H), 2,43(s, 1H), 2,35(s, 3H), 2,27(s, 3H), 2,20(s, 1H), 1,85(s, 1H), 1,56(s, 1H), 0,89(d, 3H).

Etapa 4: Preparación de (3R,4R)-4-metil-3-(metil(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino) piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Tras disolver (3R,4R)-4-metil-3-(metil(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (100,0 mg, 0,2 mmol) en metanol (3,0 ml), se añadió hidróxido de potasio (16,0 mg, 0,4 mmol) al mismo. Tras hacer reaccionar a 70ºC durante 12 horas, se eliminó el metanol y se añadieron agua y dietil éter. Se aisló la fase orgánica, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener 80,0 mg (rendimiento: 88,0%) del compuesto del título (80,0 mg, rendimiento: 88,0%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,58(d, 2H), 7,32-7,29(m, 4H), 7,24-7,22(m, 1H), 6,94(d, 2H), 6,77(d, 1H), 6,56(d, 1H), 3,50(s, 2H), 3,33-3,30(m, 1H), 3,15(s, 4H), 2,72(t, 1H), 2,70(s, 4H), 2,67(d, 1H), 2,52(s, 1H), 2,45(s, 1H), 2,37(s, 3H), 2,29(s, 3H), 2,23(s, 1H), 1,87(s, 1H), 1,57(s, 1H), 0,88(d, 3H).

Etapa 5: Preparación de N4-metil-N2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-N4-((3R,4R)-4-metilpiperidin-[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina

Tras disolver (3R,4R)-4-metil-3-(metil(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil) amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (70,0 mg, 0,1 mmol) en metanol, se añadió un exceso de paladio al 10% en peso sobre carbono y se remplazó por gas hidrógeno. Se agitó la mezcla de reacción durante 5 horas, se filtró a través de Celite y se concentró el filtrado para obtener un compuesto del título (65,0 mg, rendimiento: 98,0%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,71(d, 2H), 6,94(d, 2H), 6,93(d, 1H), 6,47(d, 1H), 3,37-3,33(m, 2H), 3,16(s, 4H), 2,74(t, 1H), 2,72(s, 4H), 2,66(d, 1H), 2,54(s, 1H), 2,42(s, 1H), 2,36(s, 3H), 2,30(s, 3H), 2,24(s, 1H), 1,88(s, 1H), 0,99(d, 3H).

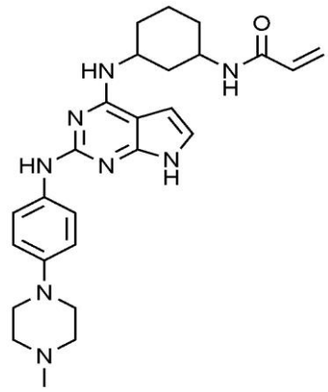
Etapa 6: Preparación de 3-((3R,4R)-4-metil-3-(metilo 2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino) piperidin7-1-il)-3-oxopropanonitrilo

Tras disolver N4-metil-N2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-N4-((3R,4R)-4-metilpiperidin-[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina (50,0 mg, 0,1 mmol) y ácido 2-cianoacético (20,1 mg, 0,1 mmol) en tetrahidrofurano, se añadieron 3-oxihexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (89,9 mg, 0,1 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (30,6 µl, 0,2 mmol) a los mismos. Se agitó la mezcla durante 20 horas y después se añadieron agua y dietil éter. Se aisló la fase orgánica, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (9,0 mg, rendimiento: 20,0%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,49(d, 2H), 6,93(d, 2H), 6,91(d, 1H), 6,49(d, 1H), 4,09-4,01(dd, 1H), 3,89-3,82(m, 1H), 3,72-3,60(m, 1H), 3,58-3,52(m, 1H), 3,34(s, 3H), 3,16(s, 4H), 2,64(s, 4H), 2,46(s, 1H), 2,35(s, 3H), 2,19(s, 2H), 1,89-1,75(m, 1H), 1,69-1,55(m, 2H), 1,13-1,09(m, 3H).

Ejemplo 29: Preparación de N-(3-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)

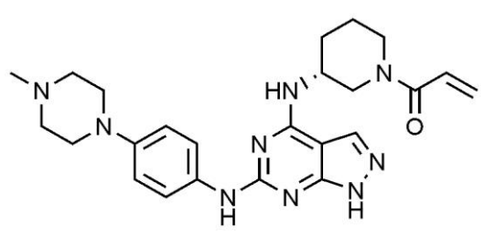
fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)ciclohexil)acrilamida



Se preparó un compuesto del título (4,0 mg, rendimiento: 17,4%) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto porque se usó (3-aminociclohexil)carbonato de *terc*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en el ejemplo 1.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,55(d, 2H), 6,94(d, 2H), 6,92(d, 1H), 6,84-6,69(m, 1H), 6,47-6,30(m, 1H), 6,28-6,23(m, 1H), 5,65-5,63(m, 1H), 4,45(s,1H), 3,16(s, 4H), 3,09-2,98(m, 3H), 2,64-2,61(m, 4H), 2,33(s, 3H), 2,08-2,01(m, 1H), 1,92-1,91(m, 1H), 1,75-1,62(m, 2H).

Ejemplo 30: Preparación de (R)-1-(3-(6-(4-(4-metilpiperazin-1-il) fenilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Preparación de (R)-3-((6-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Tras disolver 4,6-dicloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (1,0 g, 5,3 mmol) en etanol (10 ml), se añadieron N,N-diisopropiletilamina (695 µl, 7,9 mmol) y (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,3 g, 6,35 mmol) a la

misma. Se agitó la mezcla de reacción a 110ºC durante 12 horas y se aisló la fase orgánica, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (1,2 g, rendimiento: 62,9%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,11(s, 1H), 4,26-4,07(m, 1H), 3,98-3,90(m, 1H), 3,70-3,65(m, 1H), 3,16-3,10(m, 2H), 2,10-2,05(m, 1H), 1,87-1,75(m, 1H), 1,71-1,58(m, 2H), 1,45-1,34(m, 9H).

Etapa 2: Preparación de clorhidrato de (R)-6-cloro-N-(piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina

A (R)-3-((6-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (500,0 mg, 1,4 mmol), se le añadió disolución de ácido clorhídrico 6 N (5,0 ml, cantidad en exceso) disuelta en metanol. Tras agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se concentró la mezcla de reacción y se llevó a cabo la reacción posterior sin aislamiento.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,17(s, 1H), 4,55-4,51(m, 1H), 3,68-3,65(m, 2H), 3,16-2,92(m, 2H), 2,21-2,10(m, 2H), 1,98-1,83(m, 2H).

Etapa 3: Preparación de (R)-1-(3-((6-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

Tras disolver clorhidrato de (R)-6-cloro-N-(piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (421,0 mg, 1,5 mmol) en diclorometano (10,0 ml), se añadió trietilamina (608,8 µl, 4,4 mmol) a 0ºC y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se añadió cloruro de acriloílo (124,2 µl, 1,5 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a 0ºC durante 1 hora. Se aisló la fase orgánica, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (130,0 mg, rendimiento: 29,3%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,10(s, 1H), 6,88-6,77(m, 1H), 6,19-

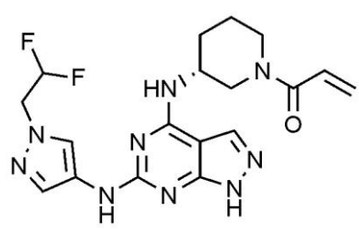
6,16(m, 1H), 5,76-5,64(m, 1H), 4,47-4,24(m, 2H), 4,10(d, 1H), 3,98(d, 1H), 3,21-3,06(m, 1H), 2,17(s, 1H), 1,94-1,91(m, 1H), 1,83-1,79(m, 1H), 1,67-1,64(m, 1H).

Etapa 4: Preparación de (R)-1-(3-(6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

Se disolvieron (R)-1-(3-((6-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino) piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (30,0 mg, 0,10 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (12,5 mg, 0,07 mmol) en 2-butanol (2,0 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (6,0 µl, 0,08 mmol) a la mezcla de reacción, seguido por hacer reaccionar a 110ºC durante 12 horas y después se concentró el disolvente. Se neutralizó esta mezcla de reacción añadiendo disolución de amoniaco 7 N disuelta en metanol. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (6,6 mg, rendimiento: 24,4%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,90-7,88(m, 1H), 7,59-7,53(m, 2H), 6,96-6,91(m, 2H), 6,90-6,49(m, 1H), 6,31-6,05(m, 1H), 5,84-5,48(m, 1H), 4,43-4,20(m, 1H), 4,07-4,05(m, 1H), 3,18-3,13(m, 4H), 2,75-2,73(m, 2H), 2,62-2,54(m, 5H), 2,32(s, 3H), 2,17-2,10(m, 1H), 1,99-1,88(m, 1H), 1,80-1,67(m, 2H).

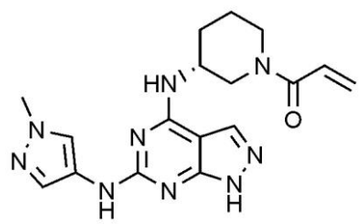
Ejemplo 31: Preparación de (R)-1-(3-(6-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il) prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (9,3 mg, rendimiento: 28,2%) de la misma manera que en el ejemplo 30, excepto porque se usó 1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 30.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,12-8,5(m, 1H), 7,91(s, 1H), 7,65-7,55(m, 1H), 6,89-6,50(m, 1H), 6,27-6,07(m, 2H), 5,80-5,55(m, 1H), 4,58-4,45(m, 2H), 4,28-4,20(m, 1H), 4,11-4,03(m, 1H), 3,20-3,16(m, 2H), 2,75-2,69(m, 1H), 2,20-2,15(m, 1H), 1,94-1,80(m, 1H), 1,78-1,62(m, 2H).

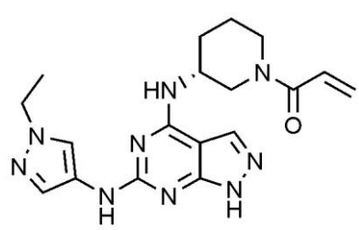
Ejemplo 32: Preparación de (R)-1-(3-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (5,2 mg, rendimiento: 12,8%) de la misma manera que en el ejemplo 30, excepto porque se usó 1-metil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 30.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,95(d, 2H), 7,55(s, 1H), 6,86-6,56(m, 1H), 6,26-6,07(m, 1H), 5,79-5,53(m, 1H), 4,26-4,20(m, 1H), 4,09(d, 2H), 3,82(s, 3H), 3,22-3,16(m, 1H), 2,23-2,17(m, 1H), 1,96-1,92(m, 1H), 1,80-1,71(m, 1H), 1,67-1,60(m, 2H).

Ejemplo 33: Preparación de (R)-1-(3-(6-(1-etil-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

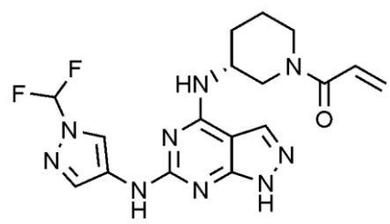


Se preparó un compuesto del título (7,5 mg, rendimiento: 17,9%) de la misma manera que en el ejemplo 30, excepto porque se usó 1-etil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 30.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,99(d, 1H), 7,91(s, 1H), 7,57(d, 1H),

6,86-6,57(m, 1H), 6,26-6,07(m, 1H), 5,79-5,54(m, 1H), 4,27-4,21(m, 1H), 4,14-4,07(m, 2H), 3,45-3,36(m, 1H), 3,22-3,16(m, 2H), 2,20-2,17(m, 1H), 1,97-1,94(m, 1H), 1,80-1,72(m, 1H), 1,68-1,61(m, 2H), 1,46-1,41(d, 3H).

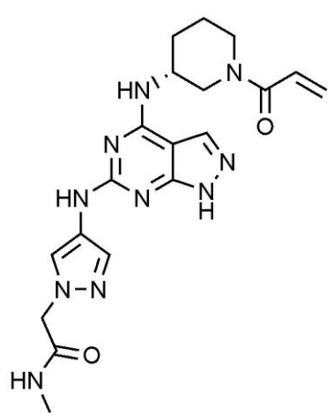
Ejemplo 34: Preparación de (R)-1-(3-(6-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (6,5 mg, rendimiento: 14,7%) de la misma manera que en el ejemplo 30, excepto porque se usó 1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 30.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,42(s, 1H), 7,93(d, 1H), 7,79(d, 1H), 7,50-7,26(m, 1H), 6,85-6,61(m, 1H), 6,26-6,07(m, 1H), 5,79-5,55(m, 1H), 4,29-4,21(m, 1H), 4,09-4,04(m, 2H), 3,50-3,44(m, 1H), 2,21-2,17(m, 1H), 1,94-1,80(m, 1H), 1,71-1,66(m, 3H).

Ejemplo 35: Preparación de (R)-2-(4-(4-(1-acriloilpiperidin-3-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida

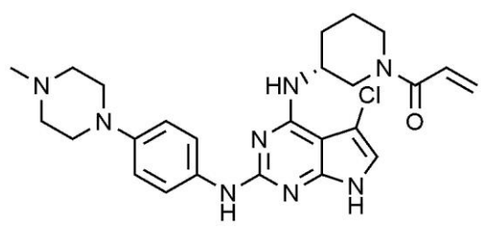


Se preparó un compuesto del título (12,4 mg, rendimiento: 26,6%) de la misma manera que en el ejemplo 30, excepto porque se usó 2-(4-amino-1H-

pirazol-1-il)-N-metilacetamida en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 30.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,10(d, 1H), 7,91(s, 1H), 7,65-7,59(m, 1H), 6,84-6,60(m, 1H), 6,26-6,07(m, 1H), 5,78-5,55(m, 1H), 4,79-4,77(m, 2H), 4,28-4,21(m, 1H), 4,07-4,05(m, 1H), 3,49-3,13(m, 2H), 2,76(d, 3H), 2,17-2,13(m, 1H), 1,94-1,82(m, 1H), 1,80-1,61(m, 3H).

Ejemplo 36: Preparación de (R)-1-(3-(5-cloro-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Preparación de 2,4,5-tricloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

Tras disolver 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (3,0 g, 16,0 mmol) y N-clorosuccinimida (2,6 g, 19,2 mmol) en N,N-dimetilformamida (20,0 ml), se agitó la mezcla a 0ºC durante 8 horas. Se aisló la fase orgánica, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (2,6 g, rendimiento: 72,5%).

^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,07(s, 1H), 7,94(s, 1H).

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

Tras disolver 2,4,5-tricloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (2,6 g, 11,6 mmol) en etanol (25,0 ml), se añadieron N,N-diisopropiletilamina (3,0 ml, 17,4 mmol) y (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,8 g, 13,9 mmol) a la misma. Tras agitar la mezcla de reacción a 110ºC durante 12 horas, se

aisló la fase orgánica, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (3,5 g, rendimiento: 77,4%).

^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 6,96(s, 1H), 6,09(s.a., 1H), 4,14(s.a., 1H), 3,60-3,30(m, 4H), 1,98-1,15(m, 13H).

Etapa 3: Preparación de clorhidrato de (R)-2,5-dicloro-N-(piperidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

A (R)-3-((2,5-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,5 g, 9,0 mmol), se le añadió disolución de ácido clorhídrico 6 N (15,0 ml, cantidad en exceso) disuelta en metanol. Tras agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se concentró la mezcla de reacción y se llevó a cabo la reacción posterior sin aislamiento.

^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,2(s.a., 1H), 9,53-9,51(m, 1H), 9,10-9,08(m, 1H), 7,34(s, 1H), 6,63-6,61(m, 1H), 4,48-4,47(m, 1H), 3,29-3,27(m, 1H), 3,17-3,14(m, 1H), 3,08-3,02(m, 1H), 2,71-2,69(m, 1H), 1,95-1,94(m, 1H), 1,85-1,84(m, 1H), 1,79-1,72(m, 2H).

Etapa 4: Preparación de (R)-1-(3-((2,5-dicloro-7H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

Tras disolver clorhidrato de (R)-2,5-dicloro-N-(piperidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (3,4 g, 10,5 mmol) en una disolución mixta 3:1 de tetrahidrofurano:agua destilada, se añadió bicarbonato de sodio (2,6 g, 31,4 mmol) a 0ºC y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se añadió cloruro de acriloílo (1,3 ml, 10,5 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a 0ºC durante 1 hora. Se aisló la fase orgánica, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (2,7 g, rendimiento: 87,1%).

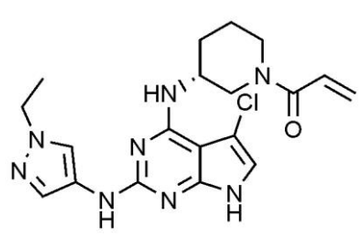
^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,1(s.a., 1H), 7,34-7,32(m, 1H), 6,81-6,79(m, 1H), 6,42-6,40(m, 1H), 5,68-5,59(m, 1H), 4,16-3,33(m, 4H), 3,10-3,02(m, 1H), 1,94-1,83(m, 2H), 1,66-1,50(m, 2H).

Etapa 5: Preparación de (R)-1-(3-(5-cloro-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

Se disolvieron (R)-1-(3-((2,5-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il) amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (200,0 mg, 0,6 mmol) y 4-(4-metil piperazin-1-il)anilina (75,0 mg, 0,4 mmol) en 2-butanol (15,0 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (36,0 µl, 0,5 mmol) a la mezcla de reacción, seguido por hacer reaccionar a 110ºC durante 12 horas y después se concentró el disolvente. Se neutralizó la mezcla de reacción añadiendo disolución de amoniaco 7 N disuelta en metanol y se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (4 mg, rendimiento: 9,6%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,56-7,51(m, 2H), 6,95-6,91(m, 2H), 6,86-6,49(m, 2H), 6,26-6,04(m, 1H), 5,79-5,43(m, 1H), 4,39-4,25(m, 1H), 3,93-3,80(m, 1H), 3,70-3,63(m, 2H), 3,50-3,31(m, 1H), 3,13-3,12(m, 4H), 2,67-2,66(m, 4H), 2,37(s, 3H), 2,08-2,02(m, 1H), 1,91-1,84(m, 2H), 1,66-1,59(m, 1H).

Ejemplo 37: Preparación de (R)-1-(3-(5-cloro-2-(1-etil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

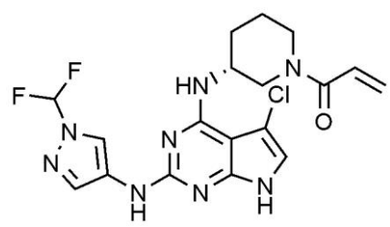


Se preparó un compuesto del título (33,1 mg, rendimiento: 23,5%) de la

misma manera que en el ejemplo 36, excepto porque se usó 1-etil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 36.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,94-7,91(m, 1H), 7,54-7,50(m, 1H), 6,85-6,52(m, 2H), 6,25-6,06(m, 1H), 5,78-5,48(m, 1H), 4,39-4,28(m, 1H), 4,10(q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,91-3,82(m, 1H), 3,71-3,60(m, 2H), 3,44-3,31(m, 1H), 2,09-2,01(m, 1H), 1,88-1,84(m, 2H), 1,66-1,59(m, 1H), 1,43(t, J = 7,0 Hz, 3H).

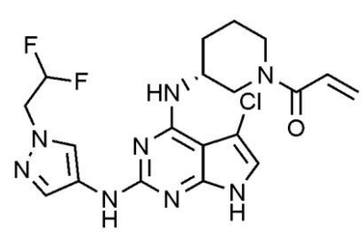
Ejemplo 38: Preparación de (R)-1-(3-(5-cloro-2-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (6,6 mg, rendimiento: 26,7%) de la misma manera que en el ejemplo 36, excepto porque se usó 1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 36.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,38-8,36(m, 1H), 7,76-7,73(m, 1H), 7,50-7,21(m, 1H), 6,85-6,50(m, 2H), 6,24-6,06(m, 1H), 5,78-5,51(m, 1H), 4,36-4,27(m, 1H), 3,86-3,62(m, 3H), 3,50-3,45(m, 1H), 2,10-2,08(m, 1H), 1,89-1,87(m, 2H), 1,70-1,60(m, 1H).

Ejemplo 39: Preparación de (R)-1-(3-(5-cloro-2-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

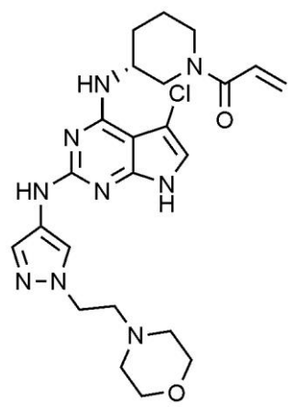


Se preparó un compuesto del título (54,7 mg, rendimiento: 32,6%) de la misma manera que en el ejemplo 36, excepto porque se usó 1-(2,2-difluoroetil)-

1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 36.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,08-8,00(m, 1H), 7,62-7,55(m, 1H), 6,85-6,52(m, 2H), 6,25-5,99(m, 2H), 5,78-5,49(m, 1H), 4,47-4,44(m, 2H), 4,34-4,27(m, 1H), 3,88-3,86(m, 1H), 3,65-3,62(m, 2H), 3,44-3,40(m, 1H), 2,10-2,07(m, 1H), 1,85-1,84(m, 2H), 1,70-1,59(m, 1H).

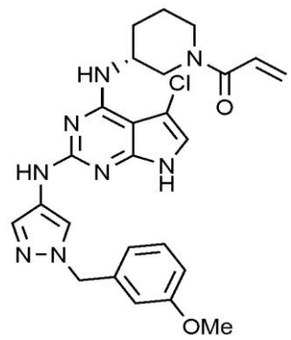
Ejemplo 40: Preparación de (R)-1-(3-(5-cloro-2-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (5,2 mg, rendimiento: 18,4%) de la misma manera que en el ejemplo 36, excepto porque se usó 1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 36.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,97-7,94(m, 1H), 7,57-7,55(m, 1H), 6,85-6,55(m, 1H), 6,25-6,05(m, 1H), 5,78-5,48(m, 1H), 4,34-4,21(m, 4H), 3,95-3,80(m, 1H), 3,75-3,60(m, 6H), 2,79(t, J=6,5Hz, 3H), 2,60-2,40(m, 4H), 2,09-2,06(m, 1H), 1,67-1,59(m, 1H), 2,03-2,00(m, 2H).

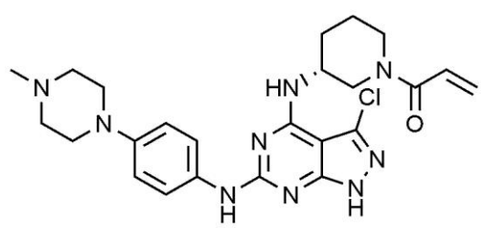
Ejemplo 41: Preparación de (R)-1-(3-(5-cloro-2-(1-(3-metoxibencil)-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (4,4 mg, rendimiento: 15,4%) de la misma manera que en el ejemplo 36, excepto porque se usó 1-(3-metoxibencil)-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 36.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,03-7,92(m, 1H), 7,57-7,53(m, 1H), 7,23-7,21(m, 1H), 6,86-6,45(m, 6H), 6,24-6,00(m, 1H), 5,80-5,45(m, 1H), 5,27-5,25(m, 2H), 4,30-4,18(m, 1H), 3,75(s, 3H), 3,70-3,40(m, 3H), 1,84-1,79(m, 2H), 1,63-1,59(m, 1H).

Ejemplo 42: Preparación de (R)-1-(3-(3-cloro-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino) piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Preparación de 3,4,6-tricloro-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidina

Se disolvieron 4,6-dicloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (5,0 g, 26,5 mmol) y N-clorosuccinimida (5,3 g, 39,7 mmol) en N,N-dimetilformamida (50,0 ml). Tras agitar a temperatura ambiente durante 24 horas, se aisló la fase orgánica, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna

para obtener un compuesto del título (3,3 g, rendimiento: 56,0%).

Etapa 2: Preparación de (R)-3-((3,6-dicloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Tras disolver 3,4,6-tricloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (3,3 g, 14,8 mmol) en etanol (50 ml), se añadieron N,N-diisopropiletilamina (3,9 ml, 22,2 mmol) y (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,1 g, 15,6 mmol) a la misma. Se agitó la mezcla de reacción a 110ºC durante 3 horas y después se aisló la fase orgánica, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (4,3 g, rendimiento: 75,8%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 4,30-4,25(m, 1H), 3,76-3,74(m, 1H), 3,52-3,51(m, 2H), 3,45-3,40(m, 1H), 2,00-1,98-(m, 1H), 1,92-1,85(m, 1H), 1,80-1,75(m, 1H), 1,65-1,60(m, 1H), 1,45-1,34(m, 9H).

Etapa 3: Preparación de (R)-3,6-dicloro-N-(piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina

A (R)-3-((3,6-dicloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,3 g, 11,2 mmol), se le añadió disolución de ácido clorhídrico 6 N (30,0 ml, cantidad en exceso) disuelta en metanol. Tras agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se concentró la mezcla de reacción y se llevó a cabo la reacción posterior sin aislamiento.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 4,40-4,36(m, 1H), 3,44-3,40(m, 1H), 2,99-2,96(m, 1H), 2,74-2,66(m, 2H), 2,10-2,04(m, 1H), 1,89-1,81(m, 1H), 1,76-1,68(m, 1H).

Etapa 4: Preparación de (R)-1-(3-((3,6-dicloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

Tras disolver (R)-3,6-dicloro-N-(piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (4,0 g, 12,4 mmol) en una disolución mixta 3:1 de tetrahidrofurano y agua destilada, se añadió bicarbonato de sodio (3,1 g, 3,7 mmol) a -20ºC y después se agitó durante 30 minutos. Se añadió lentamente cloruro de acriloílo (4,1 ml, 13,0 mmol) gota a gota a la mezcla de reacción y después se agitó a -20ºC durante 30 minutos. Se aisló la fase orgánica, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (4,0 g, rendimiento: 95,2%).

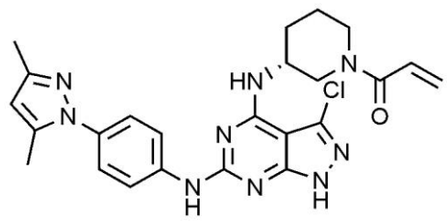
^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 6,86-6,78(m, 1H), 6,22-6,17(m, 1H), 5,78-5,68(m, 1H), 4,55-4,03(m, 3H), 3,71-3,66(m, 1H), 3,58-3,50(m, 1H), 2,12-2,00(m, 1H), 1,93-1,84(m, 2H), 1,73-1,68(m, 1H).

Etapa 5: Preparación de (R)-1-(3-(3-cloro-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

Se disolvieron (R)-1-(3-((3,6-dicloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (30,0 mg, 0,09 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (11,2 mg, 0,06 mmol) en 2-butanol (2,0 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (5,6 µl, 0,07 mmol) al reactante, seguido por hacer reaccionar a 110ºC durante 12 horas y después se concentró el disolvente. Se neutralizó esta mezcla de reacción añadiendo disolución de amoniaco 7 N disuelta en metanol. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (15,0 mg, rendimiento: 51,7%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,57-7,52(m, 2H), 6,92-6,90(m, 2H), 6,83-6,50(m, 1H), 6,28-6,07(m, 1H), 5,80-8,51(m, 1H), 4,40-3,88(m, 3H), 3,66-3,39(m, 2H), 3,13(s, 4H), 2,63(s, 4H), 2,35(s, 3H), 2,08-2,00(m, 1H), 1,91-1,84(m, 2H), 1,63-1,60(m, 1H).

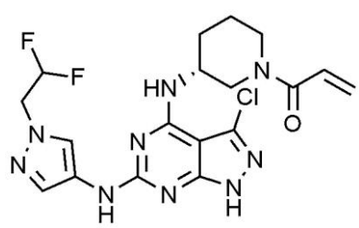
Ejemplo 43: Preparación de (R)-1-(3-(3-cloro-6-(4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (6,1 mg, rendimiento: 21,0%) de la misma manera que en el ejemplo 42, excepto porque se usó 4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)anilina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 42.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,91-7,87(m, 2H), 7,30-7,28(m, 2H), 6,89-6,62(m, 1H), 6,27-6,10(m, 1H), 6,03(s, 1H), 5,79-5,58(m, 1H), 4,43-4,34(m, 1H), 4,01-3,87(m, 2H), 3,70-3,42(m, 2H), 2,20(s, 6H), 2,15-2,11(m, 1H), 1,95-1,85(m, 2H), 1,70-1,64(m, 1H).

Ejemplo 44: Preparación de (R)-1-(3-(3-cloro-6-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

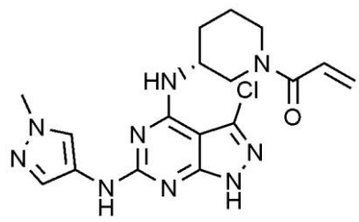


Se preparó un compuesto del título (10,1 mg, rendimiento: 37,4%) de la misma manera que en el ejemplo 42, excepto porque se usó 1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 42.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,08-8,04(m, 1H), 7,65-7,61(m, 1H), 6,86-6,60(m, 1H), 6,27-6,01(m, 2H), 5,80-5,48(m, 1H), 4,58-4,30(m, 4H), 3,95-3,82(m, 1H), 3,65-3,38(m, 2H), 2,09-2,05(m, 1H), 1,92-1,85(m, 2H), 1,73-1,65(m, 1H).

Ejemplo 45: Preparación de (R)-1-(3-(3-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-

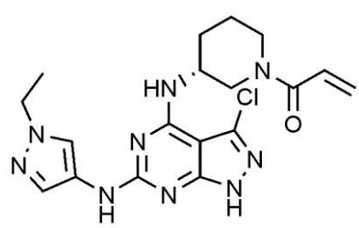
4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (10,1 mg, rendimiento: 35,7%) de la misma manera que en el ejemplo 42, excepto porque se usó 1-metil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 42.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,92(s, 1H), 7,55(s, 1H), 6,86-6,56(m, 1H), 6,26-6,10(m, 1H), 5,79-5,57(m, 1H), 4,43-4,29(m, 2H), 3,98-3,56(m, 5H), 3,46-3,41(m, 1H), 2,15-2,10(m, 1H), 1,91-1,86(m, 2H), 1,70-1,65(m, 1H).

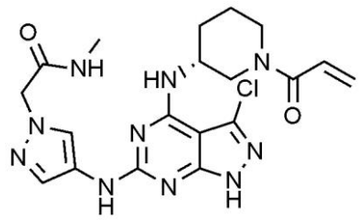
Ejemplo 46: Preparación de (R)-1-(3-(3-cloro-6-(1-etil-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (11,2 mg, rendimiento: 38,6%) de la misma manera que en el ejemplo 42, excepto porque se usó 1-etil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 42.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,96(s, 1H), 7,57(s, 1H), 6,86-6,56(m, 1H), 6,27-7,09(m, 1H), 5,80-5,56(m, 1H), 4,42-4,29(m, 2H), 4,14-4,09(m, 2H), 3,97-3,86(m, 1H), 3,66-3,41(m, 2H), 2,10-2,05(m, 1H), 1,93-1,86(m, 2H), 1,70-1,60(m,1H), 1,43(s, 3H).

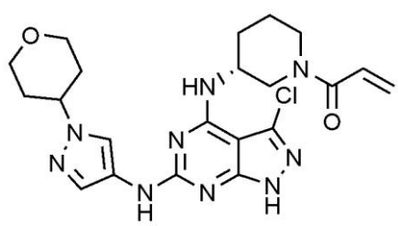
Ejemplo 47: Preparación de (R)-2-(4-(4-(1-acriloilpiperidin-3-ilamino)-3-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida



Se preparó un compuesto del título (11,9 mg, rendimiento: 37,2%) de la misma manera que en el ejemplo 42, excepto porque se usó 2-(4-amino-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 42.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,06-8,02(m, 1H), 7,64-7,60(m, 1H), 6,85-6,60(m, 1H), 6,26-6,09(m, 1H), 5,79-5,50(m, 1H), 4,78(s, 2H), 4,42-4,32(m, 2H), 3,96-3,88(m, 1H), 3,81-3,41(m, 2H), 2,74(s, 3H), 2,25-2,10(m, 1H), 1,92-1,84(m, 2H), 1,70-1,65(m, 1H).

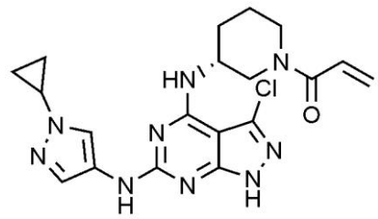
Ejemplo 48: Preparación de (R)-1-(3-(3-cloro-6-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (79,3 mg, rendimiento: 80,9%) de la misma manera que en el ejemplo 42, excepto porque se usó 1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 42.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,03(s, 1H), 7,59(s, 1H), 6,86-6,62(m, 1H), 6,27-6,09(m, 1H), 5,87-5,58(m, 1H), 4,38-4,32(m, 3H), 4,11-3,86(m, 4H), 3,59-3,44(m, 3H), 2,15-2,00(m, 5H), 1,92-1,87(m, 2H), 1,66-1,64(m, 1H).

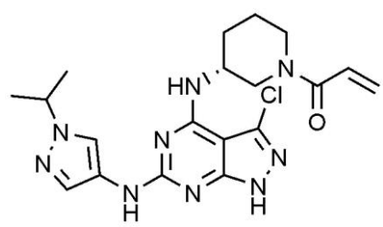
Ejemplo 49: Preparación de (R)-1-(3-(3-cloro-6-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (20,2 mg, rendimiento: 39,4%) de la misma manera que en el ejemplo 42, excepto porque se usó 1-ciclo-1H-propil-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 42.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,00(s, 1H), 7,54(s, 1H), 6,86-6,61(m, 1H), 6,26-6,10(m, 1H), 5,79-5,58(m, 1H), 4,37-4,30(m, 1H), 3,97-3,85(m, 1H), 3,57(s, 1H), 3,45(s, 1H), 2,11(s, 1H), 1,87-1,67(m, 2H), 1,66(s, 1H), 1,32-1,28(m, 2H), 1,05(d, 4H).

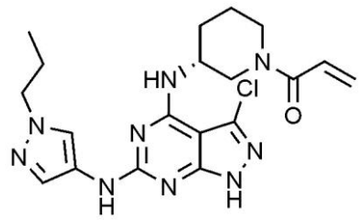
Ejemplo 50: Preparación de (R)-1-(3-(3-cloro-6-(1-isopropil-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (5 mg, rendimiento: 17,0%) de la misma manera que en el ejemplo 42, excepto porque se usó 1-isopropil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 42.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,97(s, 1H), 7,58(s, 1H), 6,86-6,67(m, 1H), 6,26-6,09(m, 1H), 5,80-5,57(m, 1H), 4,47-4,31(m, 2H), 3,97-3,85(m, 2H), 3,59-3,45(m, 1H), 2,10-2,00(m, 1H), 1,91-1,87(m, 2H), 1,73-1,66(m, 1H), 1,48(s, 6H).

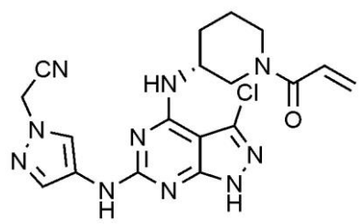
Ejemplo 51: Preparación de (R)-1-(3-(3-cloro-6-(1-propil-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (47,7 mg, rendimiento: 48,7%) de la misma manera que en el ejemplo 42, excepto porque se usó 1-propil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 42.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,96(s, 1H), 7,57(s, 1H), 6,87-6,63(m, 1H), 6,27-6,10(m, 1H), 5,80-5,57(m, 1H), 4,43-4,30(m, 2H), 4,11-3,87(m, 3H), 3,66-3,44(m, 2H), 2,15-2,00(s, 1H), 1,90-1,84(m, 5H), 1,70-1,65(m, 1H), 0,90-0,87(m, 3H).

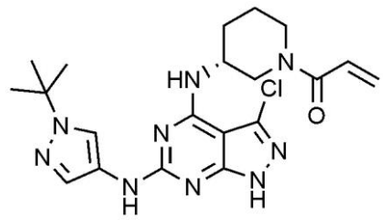
Ejemplo 52: Preparación de (R)-2-(4-(4-(1-acriloilpiperidin-3-ilamino)-3-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino)-1H-pirazol-1-il)acetonitrilo



Se preparó un compuesto del título (52,8 mg, rendimiento: 53,9%) de la misma manera que en el ejemplo 42, excepto porque se usó 2-(4-amino-1H-pirazol-1-il)acetonitrilo en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 42.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,16-8,10(m, 1H), 7,68-7,63(m, 1H), 6,85-6,65(m, 1H), 6,28-6,10(m, 1H), 5,81-5,58(m, 1H), 5,30-5,26(m, 2H), 4,58-4,39(m, 2H), 3,96-3,82(m, 1H), 3,68-3,44(m, 2H), 2,15-2,05(m, 1H), 1,89-1,85(m, 2H), 1,75-1,69(m, 1H).

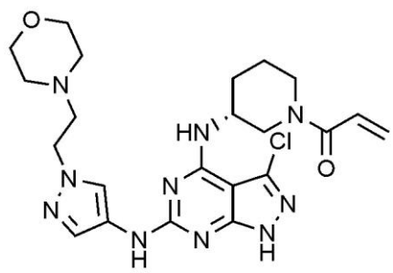
Ejemplo 53: Preparación de (R)-1-(3-(6-(1-*terc*-butil-1H-pirazol-4-ilamino)-3-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (27,3 mg, rendimiento: 51,2%) de la misma manera que en el ejemplo 42, excepto porque se usó 1-(*terc*-butil)-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 42.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,05(s, 1H), 7,61(s, 1H), 6,85-6,61(m, 1H), 6,26-6,09(m, 1H), 5,79-5,58(m, 1H), 4,37-4,31(m, 1H), 3,97-3,84(m, 1H), 3,62-3,47(m, 1H), 2,09-2,07(m, 1H), 1,97-1,84(m, 2H), 1,56(s, 9H), 1,34-1,28(m, 3H).

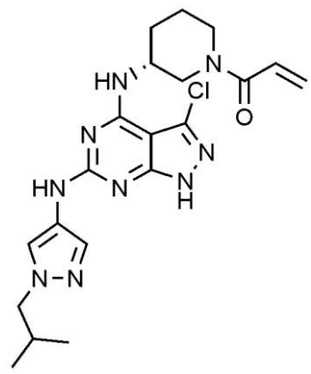
Ejemplo 54: Preparación de (R)-1-(3-(3-cloro-6-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (42,0 mg, rendimiento: 69,0%) de la misma manera que en el ejemplo 42, excepto porque se usó 1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 42.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,98(s, 1H), 7,61(s, 1H), 6,85-6,62(m, 1H), 6,27-6,10(m, 1H), 5,80-5,56(m, 1H), 4,40-4,35(m, 2H), 4,28-4,22(m, 2H), 3,92-3,85(m, 1H), 3,66(s, 4H), 3,51-3,42(m, 2H), 2,79(t, 2H), 2,48(s, 4H), 2,13-2,07(m, 1H), 1,91-1,86(m, 2H), 1,65-1,23(m, 2H).

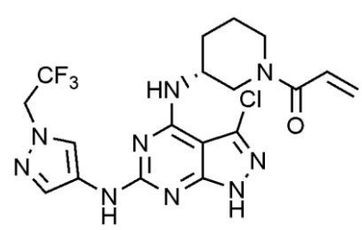
Ejemplo 55: Preparación de (R)-1-(3-(3-cloro-6-(1-isobutil-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il) prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (12,6 mg, rendimiento: 23,6%) de la misma manera que en el ejemplo 42, excepto porque se usó 1-isobutil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 42.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,95(s, 1H), 7,58(s, 1H), 6,87-6,62(m, 1H), 6,28-6,11(m, 1H), 5,81-5,57(m, 1H), 4,44-4,29(m, 2H), 3,67-3,94(m, 1H), 3,88(d, 2H), 3,65-3,41(m, 2H), 2,15-2,11(m, 2H), 1,93-1,87(m, 2H), 1,65-1,63(m, 1H), 0,91-0,90(d, 6H).

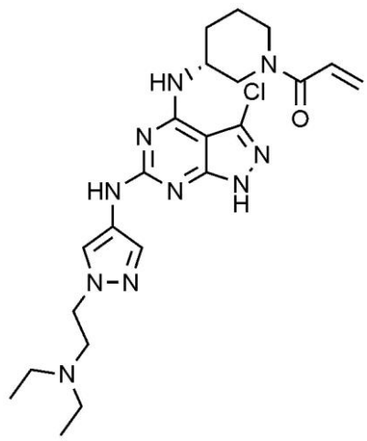
Ejemplo 56: Preparación de (R)-1-(3-(3-cloro-6-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (55,8 mg, rendimiento: 56,9%) de la misma manera que en el ejemplo 42, excepto porque se usó 1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 42.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,16-8,10(m, 1H), 7,68-7,63(m, 1H), 6,87-6,65(m, 1H), 6,28-6,10(m, 1H), 5,81-5,59(m, 1H), 4,93-4,91(m, 2H), 4,78-4,29(m, 2H), 3,95-3,54(m, 2H), 3,44-3,38(m, 1H), 2,09-2,05(m, 1H), 1,89-1,75(m, 2H), 1,70-1,65(m, 1H).

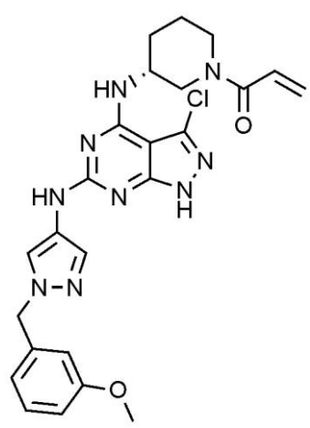
Ejemplo 57: Preparación de (R)-1-(3-(3-cloro-6-(1-(2-(dietilamino)etil)-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (27,8 mg, rendimiento: 47,6%) de la misma manera que en el ejemplo 42, excepto porque se usó 1-(2-(dietilamino)etil)-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 42.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,03(s, 1H), 7,64(s, 1H), 6,86-6,12(m, 1H), 6,26-6,10(m, 1H), 5,80-5,56(m, 1H), 4,43-4,30(m, 3H), 3,97-3,86(m, 2H), 3,42(d, 4H), 3,21-3,17(m, 2H), 2,86-2,83(m, 2H), 2,10(s, 1H), 2,03-2,01(m, 2H), 1,67(s, 1H), 1,61-1,15(m, 6H).

Ejemplo 58: Preparación de (R)-1-(3-(3-cloro-6-(1-(3-metoxibencil)-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

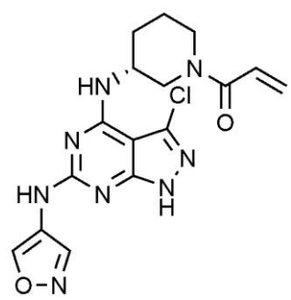


Se preparó un compuesto del título (23,4 mg, rendimiento: 38,4%) de la

misma manera que en el ejemplo 42, excepto porque se usó 1-(3-metoxibencil)-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 42.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,04(s, 1H), 7,61(s, 1H), 7,25(t, 1H), 6,85-6,59(m, 4H), 6,24-6,08(m, 1H), 5,77-5,56(m, 1H), 4,33-4,23(m, 3H), 3,75(s, 3H), 3,67-3,44(m, 2H), 2,03(s, 1H), 1,88-1,80(m, 2H), 1,63-1,60(m, 1H).

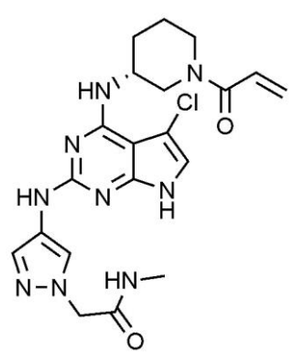
Ejemplo 59: Preparación de (R)-1-(3-(3-cloro-6-(isoxazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (23,1 mg, rendimiento: 49,6%) de la misma manera que en el ejemplo 42, excepto porque se usó isoxazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 42.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 9,04(s, 1H), 8,49(s, 1H), 6,85-6,62(m, 1H), 6,27-6,11(m, 1H), 5,80-5,58(m, 1H), 4,37-4,29(m, 2H), 3,97-3,95(m, 1H), 3,68-3,48(m, 2H), 2,10(s, 1H), 1,95-1,84(m, 2H), 1,66-1,65(m, 1H).

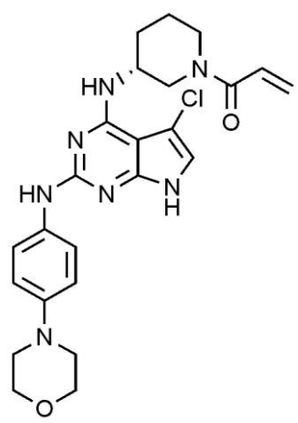
Ejemplo 60: Preparación de (R)-2-(4-((4-((1-acriloilpiperidin-3-il)amino)-5-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida



Se preparó un compuesto del título (5,9 mg, rendimiento: 22,8%) de la misma manera que en el ejemplo 36, excepto porque se usó 2-(4-amino-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 36.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,98-8,05(m, 1H), 7,57-7,62(m, 1H), 6,52-6,86(m, 2H), 6,07-6,24(m, 1H), 5,50-5,77(m, 1H), 4,76-4,78(m, 2H), 4,25-4,50(m, 2H), 3,83-3,90(m, 1H), 3,78-3,80(m, 1H), 3,59-3,68(m, 1H), 3,39-3,48(m, 1H), 2,75(s, 3H), 1,95-2,01(m, 1H), 1,85-1,87(m, 1H), 1,58-1,68(m, 1H).

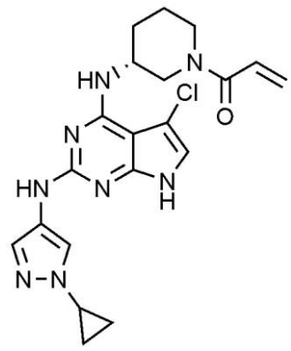
Ejemplo 61: Preparación de (R)-1-(3-((5-cloro-2-((4-morfolinofenil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (7,4 mg, rendimiento: 27,2%) de la misma manera que en el ejemplo 36, excepto porque se usó 4-morfolinoanilina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 36.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,51-7,55(m, 2H), 6,89-6,90(m, 2H), 6,46-6,85(m, 2H), 6,03-6,25(m, 1H), 5,45-5,80(m, 1H), 3,96-4,18(m, 1H), 3,88-3,94(m, 1H), 3,80-3,82(m, 4H), 3,70-3,78(m, 1H), 3,53-3,66(m, 1H), 3,41-3,50(m, 1H), 3,35-3,40(m, 1H), 3,00-3,05(m, 4H), 1,97-2,02(m, 1H), 1,83-1,85(m, 1H), 1,59-1,65(m, 1H).

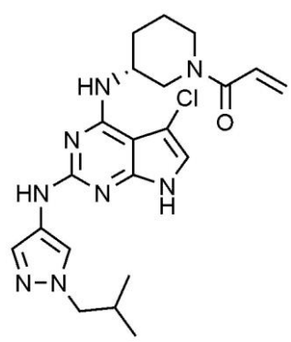
Ejemplo 62: Preparación de (R)-1-(3-((5-cloro-2-((1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il) prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (7,2 mg, rendimiento: 29,8%) de la misma manera que en el ejemplo 36, excepto porque se usó 1-ciclo-1H-propil-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 36.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,97-7,93(m, 1H), 7,49-7,45(m, 1H), 6,84-6,52(m, 2H), 6,24-6,06(m, 1H), 5,77-5,50(m, 1H), 4,31-4,27(m, 1H), 3,93-3,37(m, 5H), 2,08-2,05(m, 1H), 1,80-1,90(m, 1H), 1,55-1,70(m, 1H), 1,03-0,98(m, 4H).

Ejemplo 63: Preparación de (R)-1-(3-((5-cloro-2-((1-isobutil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

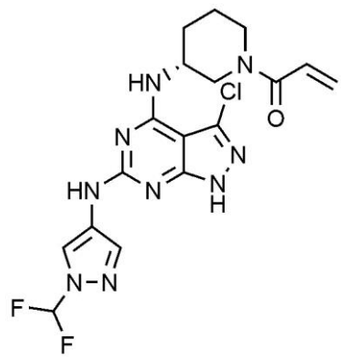


Se preparó un compuesto del título (4,9 mg, rendimiento: 19,6%) de la misma manera que en el ejemplo 36, excepto porque se usó 1-isobutil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 36.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,93-7,88(m, 1H), 7,55-7,51(m, 1H), 6,89-6,53(m, 2H), 6,26-6,07(m, 1H), 5,79-5,51(m, 1H), 4,38-3,42(m, 7H), 2,18-2,08(m, 3H), 1,90-1,84(m, 1H), 1,70-1,55(m, 1H).

Ejemplo 64: Preparación de (R)-1-(3-((3-cloro-6-((1-(difluorometil)-

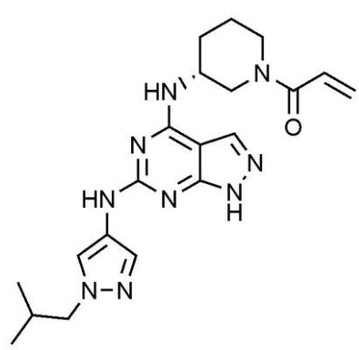
1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (24,0 mg, rendimiento: 36,9%) de la misma manera que en el ejemplo 42, excepto porque se usó 1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 42.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,40(s, 1H), 7,79(d, 1H), 7,50-7,24(m, 1H), 6,85-6,60(m, 1H), 6,26-6,06(m, 1H), 5,80-5,54(m, 1H), 4,29-4,20(m, 1H), 4,08-4,04(m, 2H), 3,52-3,42(m, 1H), 2,21-2,15(m, 1H), 1,96-1,80(m, 2H), 1,70-1,63(m, 1H).

Ejemplo 65: Preparación de (R)-1-(3-((6-((1-isobutil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

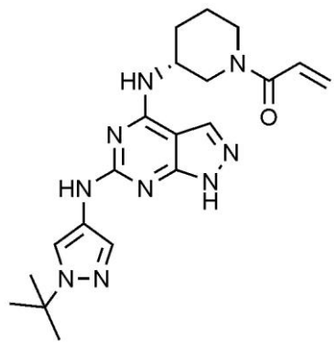


Se preparó un compuesto del título (26,0 mg, rendimiento: 49,1%) de la misma manera que en el ejemplo 30, excepto porque se usó 1-isobutil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 30.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,99(m, 2H), 7,58(d, 1H), 6,72-6,60(m, 1H), 6,25-6,13(m, 1H), 5,73-5,61(m, 1H), 4,45-4,27(m, 2H), 3,69-3,94(m, 1H), 3,87(d, 2H), 3,68-3,41(m, 2H), 2,17-2,13(m, 2H), 1,93-1,89(m, 2H), 1,67-1,64(m,

1H), 0,92-0,90(d, 6H).

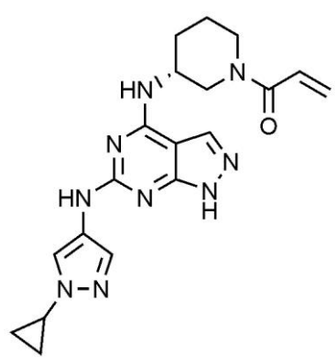
Ejemplo 66: Preparación de (R)-1-(3-((6-((1-(*terc*-butil)-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (27,0 mg, rendimiento: 50,9%) de la misma manera que en el ejemplo 30, excepto porque se usó 1-(*terc*-butil)-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 30.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,07(d, 1H), 8,06(d, 1H), 7,90(d, 1H), 6,84-6,57(m, 1H), 6,25-6,08(m, 1H), 5,80-5,59(m, 1H), 4,42-4,34(m, 1H), 3,98-3,83(m, 1H), 3,62-3,50(m, 1H), 2,12-2,09(m, 1H), 1,99-1,85(m, 2H), 1,57(s, 9H), 1,35-1,29(m, 3H).

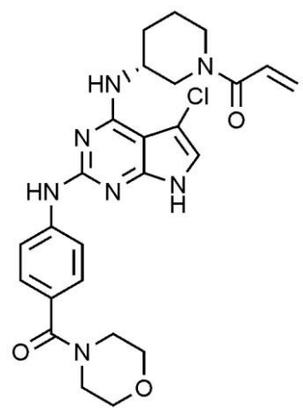
Ejemplo 67: Preparación de (R)-1-(3-((6-((1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (26,0 mg, rendimiento: 50,9%) de la misma manera que en el ejemplo 30, excepto porque se usó 1-ciclo-1H-propil-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 30.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,02(d, 1H), 8,00(s, 1H), 7,91(d, 1H), 6,81-6,51(m, 1H), 6,27-6,12(m, 1H), 5,78-5,53(m, 1H), 4,26-4,10(m, 1H), 3,98-3,84(m, 1H), 3,56(s, 1H), 3,48(s, 1H), 2,18(s, 1H), 1,89-1,65(m, 2H), 1,67(s, 1H), 1,32-1,21(m, 2H), 1,04(d, 4H).

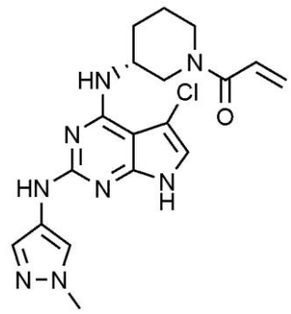
Ejemplo 68: Preparación de (R)-1-(3-((5-cloro-2-((4-(morfolin-4-carbonil)fenil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (2,5 mg, rendimiento: 8,7%) de la misma manera que en el ejemplo 36, excepto porque se usó (4-aminofenil)(morfolino)metanona en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 36.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,85-7,81(m, 2H), 7,36-7,34(m, 2H), 6,86-6,54(m, 2H), 6,26-6,04(m, 1H), 5,79-5,47(m, 1H), 4,38-4,31(m, 1H), 3,93-3,46(12H), 2,10-1,95(m, 2H), 1,88-1,86(m, 1H), 1,67-1,59(m, 1H).

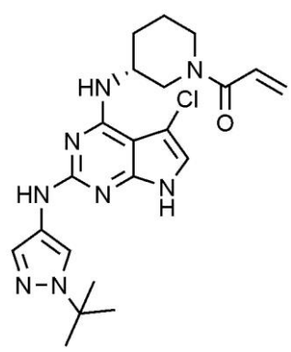
Ejemplo 69: Preparación de (R)-1-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (2,1 mg, rendimiento: 9,3%) de la misma manera que en el ejemplo 36, excepto porque se usó 1-metil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 36.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,92-7,87(m, 1H), 7,52-7,45(m, 1H), 6,83-6,51(m, 2H), 6,25-6,06(m, 1H), 5,78-5,49(m, 1H), 4,60-4,50(m, 1H), 4,39-4,27(m, 1H), 3,93-3,45(m, 6H), 2,10-2,02(m, 2H), 1,88-1,86(m, 1H), 1,68-1,59(m, 1H).

Ejemplo 70: Preparación de (R)-1-(3-((2-((1-(*terc*-butil)-1H-pirazol-4-il)amino)-5-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

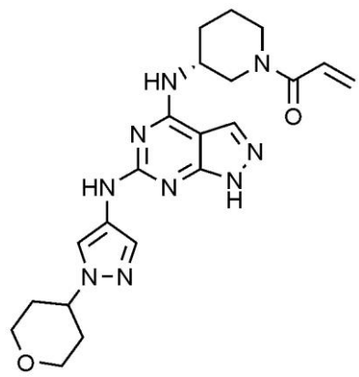


Se preparó un compuesto del título (5,1 mg, rendimiento: 20,4%) de la misma manera que en el ejemplo 36, excepto porque se usó 1-(*terc*-butil)-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 36.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,04-8,02(m, 1H), 7,58-7,56(m, 2H), 6,82-6,55(m, 2H), 6,23-6,05(m, 1H), 5,78-5,50(m, 1H), 4,35-3,62(m, 4H), 3,54-3,44(m, 1H), 2,08-2,00(m, 2H), 1,95-1,78(m, 1H), 1,88-1,85(m, 1H), 1,56(s, 9H).

Ejemplo 71: Preparación de (R)-1-(3-((6-((1-(tetrahidro-2H-piran-4-

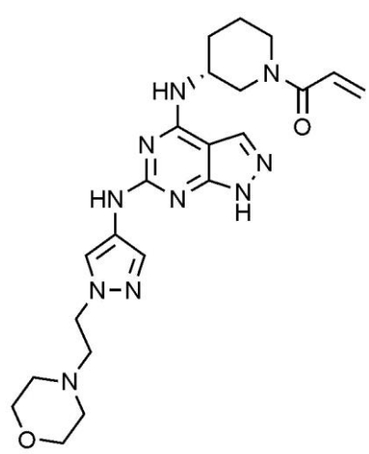
il)-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (22,0 mg, rendimiento: 39,2%) de la misma manera que en el ejemplo 30, excepto porque se usó 1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-amina en el ejemplo 30.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,05(d, 1H), 7,91(s, 1H), 7,60(d, 1H), 6,86-6,57(m, 1H), 6,26-6,06(m, 1H), 5,79-5,54(m, 1H), 4,31-4,21(m, 1H), 4,10-4,04(m, 4H), 3,59-3,53(m, 2H), 3,18(t, 1H), 2,20-2,17(m, 1H), 2,03(s, 4H), 1,95-1,93(m, 1H), 1,79-1,70(m, 1H), 1,56-32(m, 2H).

Ejemplo 72: Preparación de (R)-1-(3-((6-((1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

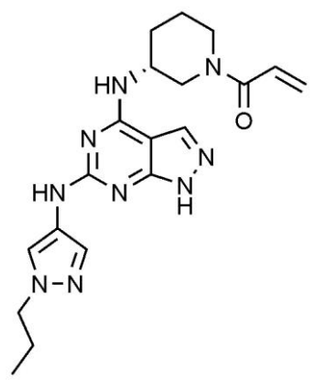


Se preparó un compuesto del título (21,0 mg, rendimiento: 35,0%) de la misma manera que en el ejemplo 30, excepto porque se usó 1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-amina en el ejemplo 30.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,01(d, 1H), 7,91(s, 1H), 7,60(d, 1H),

6,85-6,58(m, 1H), 6,27-6,07(m, 1H), 5,79-5,54(m, 1H), 4,22-4,21(m, 2H), 4,11-4,05(m, 2H), 3,66(s, 4H), 3,43-3,43(m, 1H), 2,79(t, 1H), 2,48(s, 4H), 2,20-2,17(m, 1H), 1,79-1,67(m, 1H), 1,66-1,64(m, 1H), 1,63-1,61(m, 2H).

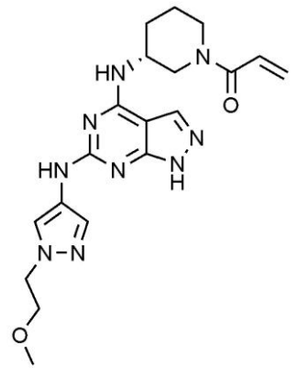
Ejemplo 73: Preparación de (R)-1-(3-((6-((1-propil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (21,0 mg, rendimiento: 43,1%) de la misma manera que en el ejemplo 30, excepto porque se usó 1-propil-1H-pirazol-4-amina en el ejemplo 30.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,99(d, 1H), 7,90(s, 1H), 7,57(d, 1H), 6,86-6,59(m, 1H), 6,27-6,08(m, 1H), 5,79-5,55(m, 1H), 4,27-4,21(m, 1H), 4,05-4,03(m, 2H), 3,44-3,16(m, 2H), 2,19-2,17(m, 1H), 1,95-1,93(m, 1H), 1,84-1,80(m, 2H), 1,79-1,67(m, 1H), 1,65-1,60(m, 2H), 0,91-0,90(m, 3H).

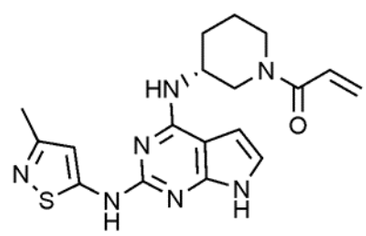
Ejemplo 74: Preparación de (R)-1-(3-((6-((1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (20,7 mg, rendimiento: 37,7%) de la misma manera que en el ejemplo 30, excepto porque se usó 1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-amina en el ejemplo 30.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,02(d, 1H), 7,91(s, 1H), 7,59(d, 1H), 6,85-6,57(m, 1H), 6,26-6,07(m, 1H), 5,79-5,53(m, 1H), 4,26-4,22(m, 3H), 4,07-4,05(m, 3H), 3,72-3,70(m, 2H), 3,48-3,44(m, 1H), 3,40-3,22(m, 2H), 2,19-2,17(m, 1H), 2,01-1,95(m, 1H), 1,80-1,71(m, 1H), 1,67-1,56(m, 2H).

Ejemplo 75: Preparación de (R)-1-(3-((2-((3-metilisotiazol-5-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Preparación de 2,4-dicloro-7-tosil-7H-pirrolo [2,3-d] pirimidina

Tras disolver 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (3,0 g, 16,0 mmol) en acetona (20,0 ml), se añadió cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (4,6 g, 23,9 mmol) a la misma. Tras enfriar hasta 0ºC, se añadió lentamente disolución de hidróxido de sodio 2 M (12,0 ml) gota a gota y después se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se aisló la fase orgánica, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (2,9 g, rendimiento: 80,0%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,12(d, 2H), 7,76(d, 1H), 7,37(d, 2H), 6,68(d, 1H), 2,43(s, 3H).

Etapa 2: Preparación de (R)-3-((2-cloro-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-

d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Tras disolver 2,4-dicloro-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (500,0 mg, 1,5 mmol) en etanol (10 ml), se añadieron N,N-diisopropiletilamina (382,0 µl, 2,2 mmol) y (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (322,0 mg, 1,6 mmol) a la misma. Se agitó la mezcla de reacción a 110ºC durante 12 horas y después se aisló la fase orgánica, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (681,0 mg, rendimiento: 92,0%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,10(d, 1H), 7,39(d, 1H), 7,31-7,23(m, 4H), 4,17-4,13(m, 1H), 3,70-3,60(m, 1H), 3,45-3,35(m, 3H), 2,40(s, 3H), 1,95-1,85(m, 1H), 1,70-1,65(m, 1H), 1,60-1,55(m, 2H), 1,40-1,37(m, 9H).

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

Tras disolver (R)-3-((2-cloro-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino) piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (300,0 mg, 0,6 mmol) en *terc*-butanol anhidro (2,0 ml), se añadieron 3-metilisotiazol-5-amina (67,7 mg, 0,6 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (27 mg, 0,03 mmol), 2'-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (28,3 mg, 0,06 mmol) y carbonato de potasio (163,9 mg, 1,2 mmol) al mismo. Después, se hizo reaccionar la mezcla a 110ºC durante 12 horas. Se aisló la fase orgánica, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (223,0 mg, rendimiento: 64,5%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,04(d, 2H), 7,35-7,28(m, 3H), 6,72(s, 1H), 6,59(s, 1H), 4,40-4,28(m, 1H), 4,05-3,80(m, 2H), 3,20-2,80(m, 2H), 2,36(s, 3H), 2,33(s, 3H), 2,15-2,12(m, 1H), 2,00-1,80(m, 1H), 1,75-1,67(m,

2H), 1,10-1,00(m, 9H).

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

Se disolvió (R)-3-((2-((3-metilisotiazol-5-il)amino)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (122,0 mg, 0,2 mmol) en metanol (1,0 ml). Se añadió hidróxido de potasio (23,5 mg, 0,4 mmol) a la mezcla de reacción y después se agitó a 50ºC durante 12 horas. Se aisló la fase orgánica, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (60,0 mg, rendimiento: 66,5%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 6,84(s, 1H), 6,53(s, 1H), 6,48(s, 1H), 4,50-4,25(m, 1H), 4,10-3,90(m, 1H), 3,80-3,70(m, 1H), 3,20-2,70(m, 2H), 2,31(s, 3H), 2,25-2,15(m, 1H), 1,90-1,80(m, 1H), 1,75-1,70(m, 2H), 1,64-1,23(m, 9H).

Etapa 5: Preparación de clorhidrato de (R)-N2-(3-metilisotiazol-5-il)-N4-(piperidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina

A (R)-3-((2-((3-metilisotiazol-5-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (60,0 mg, 0,14 mmol) se le añadió disolución de ácido clorhídrico 6 N (2,0 ml, exceso) disuelta en metanol. Tras agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se concentró la mezcla de reacción y se llevó a cabo la reacción posterior sin aislamiento.

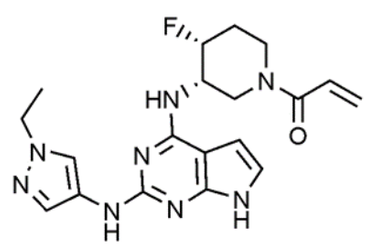
^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 6,84(s, 1H), 6,53(s, 1H), 6,48(s, 1H), 4,50-4,25(m, 1H), 4,10-3,90(m, 1H), 3,80-3,70(m, 1H), 3,20-2,70(m, 2H), 2,31(s, 3H), 2,25-2,15(m, 1H), 1,90-1,80(m, 1H), 1,75-1,70(m, 2H).

Etapa 6: Preparación de (R)-1-(3-((2-((3-metilisotiazol-5-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

Tras disolver clorhidrato de (R)-N2-(3-metilisotiazol-5-il)-N4-(piperidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina (34,5 mg, 0,07 mmol) en una disolución mixta 3:1 de tetrahidrofurano:agua destilada (2,5 ml), se añadió bicarbonato de sodio (16,8 mg, 0,07 mmol) a la misma a -20ºC y después se agitó durante 30 minutos. Se añadió lentamente cloruro de acriloílo (6,3 µl, 0,07 mmol) gota a gota a la mezcla de reacción y después se agitó a -20ºC durante 1 hora. Se aisló la fase orgánica, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (3,0 mg, rendimiento: 8,6%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 6,85(s, 1H), 6,84-6,48(m, 3H), 6,27-6,05(m, 1H) 5,78-5,55(m, 1H), 4,59-4,49(m, 1H), 4,17-4,07(m, 1H), 3,25-3,15(m, 2H), 2,31(s, 3H), 2,27-2,15(m, 1H), 2,03-1,89(m, 2H), 1,79-1,59(m, 1H).

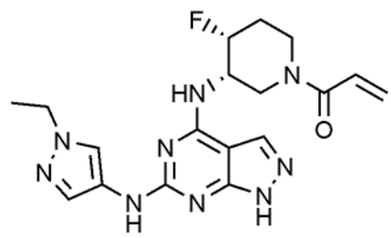
Ejemplo 76: Preparación de 1-((3S,4R)-3-((2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-fluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (15,5 mg, rendimiento: 36,6%) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto porque se usó 1-etil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina, y (3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en el ejemplo 1.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,89(d, 1H), 7,50(d, 1H), 6,85-6,75(m, 2H), 6,46(s, 1H), 6,28-6,14(m, 1H), 5,81-5,62(m, 1H), 5,12-5,02(m, 1H), 4,80-4,30(m, 2H), 4,09-4,03(m, 3H), 3,51-3,43(m, 1H), 3,14-3,05(m, 1H), 2,21-2,18(m, 1H), 1,96-1,85(m, 1H), 1,43-1,39(m, 3H).

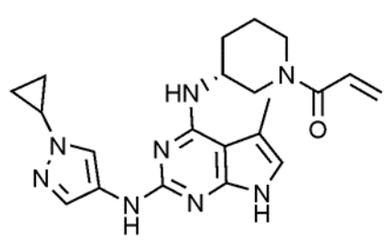
Ejemplo 77: Preparación de 1-((3S,4R)-3-((6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-fluoropiperidin-1-il) prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (7,1 mg, rendimiento: 20,0%) de la misma manera que en el ejemplo 30, excepto porque se usó 1-etil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina, y (3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en el ejemplo 30.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,97(m, 2H), 7,54(d, 1H), 6,86-6,60(m, 1H), 6,29-6,15(m, 1H), 5,81-5,79(m, 1H), 5,09(d, 1H), 4,72-4,25(m, 2H), 4,13-4,03(m, 3H), 3,57-3,45(m, 1H), 3,21-3,08(m, 1H), 2,22-2,18(m, 1H), 1,94-1,86(m, 1H), 1,50-1,40(m, 3H).

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



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

Tras disolver 2,4-dicloro-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (300,0 mg, 1,5 mmol) en etanol (10 ml), se añadieron N,N-diisopropiletilamina (695,0 µl, 2,2 mmol) y (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (356,9 mg, 1,8

mmol) a la misma. Se agitó la mezcla de reacción a 110ºC durante 12 horas y después se aisló la fase orgánica, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (461,6 mg, rendimiento: 85,3%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 6,84(s, 1H), 4,57-4,50(m, 1H), 3,63-3,61(m, 1H), 3,44-3,34(m, 1H), 3,03-2,93(m, 2H), 2,42(s, 3H), 2,17-2,15(m, 1H), 2,09-2,06(m, 1H), 1,98-1,86(m, 2H), 1,50-1,30(m, 9H).

Etapa 2: Preparación de clorhidrato de (R)-2-cloro-5-metil-N-(piperidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

A (R)-3-((2-cloro-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (461,6 mg, 1,3 mmol) se le añadió disolución de ácido clorhídrico 6 N (2,0 ml, exceso) disuelta en metanol. Tras agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se concentró la mezcla de reacción y se llevó a cabo la reacción posterior sin aislamiento.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 6,84(s, 1H), 4,57-4,50(m, 1H), 3,63-3,61(m, 1H), 3,44-3,34(m, 1H), 3,03-2,93(m, 2H), 2,42(s, 3H), 2,17-2,15(m,1H), 2,09-2,06(m, 1H), 1,98-1,86(m, 2H).

Etapa 3: Preparación de (R)-1-(3-((2-cloro-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-l-il)prop-2-en-1-ona

Tras disolver clorhidrato de (R)-2-cloro-5-metil-N-(piperidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (387,8 mg, 1,3 mmol) en una disolución mixta 3:1 de tetrahidrofurano:agua destilada (4 ml), se añadió bicarbonato de sodio (323,4 mg, 3,9 mmol) al mismo a -20ºC y después se agitó durante 30 minutos. Se añadió lentamente cloruro de acriloílo (121,4 µl, 1,4 mmol) gota a gota a la mezcla de reacción y después se agitó a -20ºC durante 1 hora. Se aisló la fase orgánica, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se

concentró a presión reducida. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (210,4 mg, rendimiento: 61,0%).

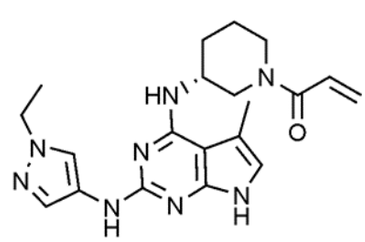
^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 6,88-6,76(m, 2H), 6,24-6,14(m, 1H), 5,78-5,65(m, 1H), 4,34-4,27(m, 1H), 4,20-3,62(m, 3H), 3,26-3,16(m, 1H), 2,37(d, 3H), 2,11-2,00(m, 1H), 1,89-1,84(m, 2H), 1,70-1,65(m, 1H).

Etapa 4: Preparación de (R)-1-(3-((2-((1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)amino)-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-il-1-ona

Se disolvieron (R)-1-(3-((2-cloro-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-l-il)prop-2-en-1-ona (30,0 mg, 0,09 mmol) y 1-ciclopropil-1H-pirazol-4-amina (9,6 mg, 0,08 mmol) en 2-butanol (2,0 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (5,8 µl, 0,08 mmol) a la mezcla de reacción, seguido por hacer reaccionar a 120ºC durante 3 horas y después se concentró el disolvente. Se neutralizó la mezcla de reacción añadiendo disolución de amoniaco 7 N disuelta en metanol y se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (3,6 mg, rendimiento: 11,3%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,95(d, 1H), 7,49(s, 1H), 6,90-6,48(m, 2H), 6,26-6,05(m, 1H), 5,49-5,50(m, 1H), 4,33-4,31(m, 1H), 4,03-3,80(m, 2H), 3,54-3,38(m, 3H), 2,32(s, 3H), 2,13-2,06(m, 1H), 1,95-1,85(m, 2H), 1,75-1,67(m, 1H), 1,04-0,92(m, 4H).

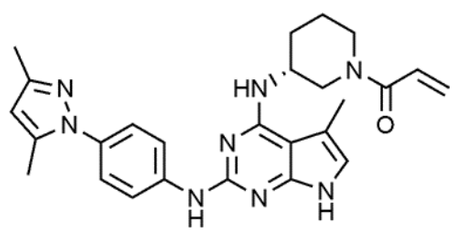
Ejemplo 79: Preparación de (R)-1-(3-((2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (2,8 mg, rendimiento: 8,43%) de la misma manera que en el ejemplo 78, excepto porque se usó 1-etil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 1-ciclopropil-1H-pirazol-4-amina en el ejemplo 78.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,91(d, 1H), 7,51(d, 1H), 6,90-6,48(m, 2H), 6,27-6,05(d, 1H), 5,80-5,50(d, 1H), 4,36-4,32(d, 2H), 4,15-4,09(m, 2H), 4,00-3,56(m, 3H), 2,32(s, 3H), 2,15-2,11(m, 1H), 1,94-1,85(m, 2H), 1,70-1,65(m, 1H), 1,44-1,40(m, 3H).

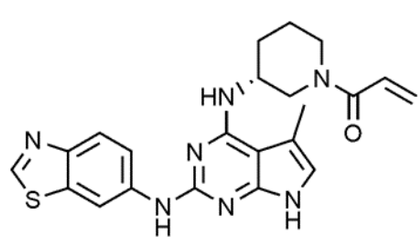
Ejemplo 80: Preparación de (R)-1-(3-((2-((4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenil)amino)-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (7,1 mg, rendimiento: 25,1%) de la misma manera que en el ejemplo 78, excepto porque se usó 4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)anilina en lugar de 1-ciclopropil-1H-pirazol-4-amina en el ejemplo 78.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,86-7,82(m, 2H), 7,25-7,23(m, 2H), 6,85-6,54(m, 2H), 6,26-6,01(m, 2H), 5,78-5,48(m, 1H), 4,36-4,34(m, 2H), 3,84-3,82(m, 1H), 3,48-3,39(m, 2H), 2,35(s, 3H), 2,22(s, 6H), 2,18-2,15(m, 1H), 1,92-1,83(m, 2H), 1,70-1,65(m, 1H).

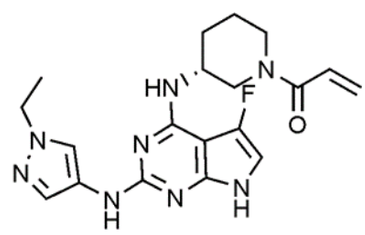
Ejemplo 81: Preparación de (R)-1-(3-((2-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (2,6 mg, rendimiento: 10,0%) de la misma manera que en el ejemplo 78, excepto porque se usó benzo[d]tiazol-6-amina en lugar de 1-ciclopropil-1H-pirazol-4-amina en el ejemplo 78.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,98(s, 1H), 8,79-8,73(m, 1H), 7,88-7,86(m, 1H), 7,68-7,57(m, 1H), 6,85-6,56(m, 3H), 6,30-5,97(m, 1H), 5,79-5,34(m, 1H), 4,37-4,27(m, 1H), 4,02-3,85(m, 1H), 3,60-3,48(m, 2H), 2,89-2,77(m, 1H), 2,35(s, 3H), 2,15-2,00(m, 1H), 1,92-1,86(m, 1H), 1,77-1,67(m, 2H).

Ejemplo 82: Preparación de (R)-1-(3-((2-((1-etil-1H-pirazol-4-il) amino)-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Preparación de 2,4-dicloro-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidina

Tras disolver 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (200 mg, 1,06 mmol) en acetonitrilo (5,0 ml), se añadieron bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabiciclo[2.2.2]octano (561,6 mg, 1,6 mmol) y acético ácido (1 ml) a la misma. Se calentó la mezcla a 80ºC y se agitó durante 24 horas y después se aisló la fase orgánica, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (170,0 mg, rendimiento: 80,1%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,36(s, 1H).

Etapa 2: Preparación de 2,4-dicloro-5-fluoro-7-((2- (trimetilsilil) etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

Tras disolver 2,4-dicloro-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (100,0 mg, 0,5 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml), se añadió hidruro de sodio (29,1 mg, 0,7 mmol) a la misma y después se agitó durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió 2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (127,0 µl, 0,7 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se aisló la fase orgánica, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (138,7 mg, rendimiento: 85,1%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,56(s, 1H), 5,59(s, 2H), 3,57(t. 2H), 0,90(t, 2H), 0,00(s, 9H).

Etapa 3: Preparación de (R)-3-((2-cloro-5-fluoro-7-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Tras disolver 2,4-dicloro-5-fluoro-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (138,7 mg, 0,4 mmol) en etanol (100 ml), se añadieron N,N-diisopropiletilamina (107,8 µl, 0,6 mmol) y (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (123,9 mg, 0,6 mmol) a la misma. Se agitó la mezcla de reacción a 110ºC durante 12 horas y después se aisló la fase orgánica, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (109,2 mg, rendimiento: 53,2%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD3OD) δ 7,01(s, 1H), 5,44(s, 2H), 4,25-4,20(m, 1H), 3,93-3,90(m, 1H), 3,66-3,60(m, 1H), 3,53(t, 2H), 3,20-3,13(m, 2H), 2,05-2,00(m, 1H), 1,80-1,77(m, 2H), 1,60-1,57(m, 1H), 1,50-1,38(m, 9H), 0,88(t. 2H), 0,00(s, 9H).

Etapa 4: Preparación de (R)-3-((2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-5-fluoro-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino) piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Tras disolver (R)-3-((2-cloro-5-fluoro-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (109,2 mg, 0,2 mmol) en *terc*-butanol anhidro (2,0 ml), se añadieron 1-etil-1H-pirazol-4-amina (20,2 mg, 0,2 mmol), *tris*(dibencilidenacetona)dipaladio (8,3 mg, 0,01 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (8,7 mg, 0,02 mmol) y carbonato de potasio (50,3 mg, 0,4 mmol) al mismo. Se hizo reaccionar la mezcla a 110ºC durante 12 horas y después se aisló la fase orgánica, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (67,0 mg, rendimiento: 65,0%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,96(s, 1H), 7,58(s, 1H) 6,63(s, 1H), 5,42(s, 2H), 4,59-4,55(m, 1H), 4,22-4,11(m, 3H), 3,82-3,80(m, 1H), 3,70-3,41(m, 3H), 3,20-2,92(m, 1H), 2,04-2,00(m, 1H), 1,77-1,70(m, 2H), 1,57-1,25(m, 13H), 0,90(t, 2H), 0,00(s, 9H).

Etapa 5: Preparación de clorhidrato de (R)-N2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-5-fluoro-N4-(piperidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina

A (R)-3-((2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-5-fluoro-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (67,0 mg, 0,15 mmol) se le añadió disolución de ácido clorhídrico 6 N (3,0 ml, exceso) disuelta en metanol. Tras agitar a 60ºC hasta 70ºC durante 2 horas, se concentró la mezcla de reacción y se llevó a cabo la reacción posterior sin aislamiento.

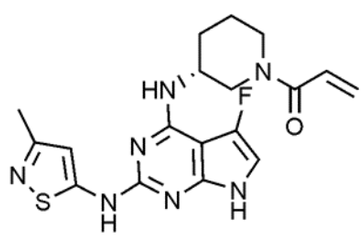
^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,05-7,40(m, 3H), 6,90-6,40(m, 1H), 6,30-6,03(m, 1H), 5,85-5,55(m, 1H), 4,70-2,90(m, 7H), 2,15-2,00(m, 1H), 1,95-1,70(m, 2H), 1,69-1,55(m, 1H), 1,50-1,35(m, 3H).

Etapa 6: Preparación de (R)-1-(3-((2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

Tras disolver clorhidrato de (R)-N2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-5-fluoro-N4-(piperidin-3-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina (67,5 mg, 0,2 mmol) en una disolución mixta 3:1 de tetrahidrofurano:agua destilada (4,0 ml), se añadió bicarbonato de sodio (44,7 mg, 0,5 mmol) al mismo a -20ºC y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se añadió lentamente cloruro de acriloílo (15,1 µl, 0,2 mmol) gota a gota a la mezcla de reacción y se agitó a -20ºC durante 1 hora. Se aisló la fase orgánica, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (4,3 mg, rendimiento: 6,1%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,00-7,97(m, 1H), 7,57-7,45(m, 1H), 6,90-6,40(m, 1H), 6,27-6,05(m, 1H), 5,79-5,48(m, 2H), 4,23-4,01(m, 4H), 3,93-3,83(m, 2H), 2,99-2,97(m, 1H), 2,15-2,00(m, 1H), 1,91-1,75(m, 2H), 1,70-1,61(m, 1H), 1,44-1,37(m, 3H).

Ejemplo 83: Preparación de (R)-1-(3-((5-2-((3-metilisotiazol-5-il) amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

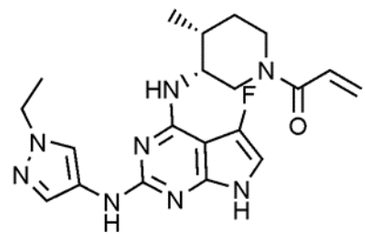


Se preparó un compuesto del título (2,0 mg, rendimiento: 1,4%) de la misma manera que en el ejemplo 82, excepto porque se usó 3-metilisotiazol-5-amina en lugar de 1-etil-1H-pirazol-4-amina en el ejemplo 82.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,75-7,6(m, 1H), 6,85-6,63(m, 2H), 6,30-6,05(m, 1H), 5,80-5,50(m, 1H), 4,57-4,45(m, 1H), 4,27-4,15(m, 1H), 3,90-3,86(m, 2H, 3,70-3,54(m, 1H), 2,32(s, 3H), 2,25-2,20(m, 1H), 2,16-2,00(m, 1H), 1,89-1,72(m, 2H), 1,65-1,50(m, 3H).

Ejemplo 84: Preparación de 1-((3R,4R)-3-((2-((1-etil-1H-pirazol-4-

il)amino)-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Preparación de 2,4-dicloro-5-fluoro-7H-pirrolo [2,3-d] pirimidina

Tras disolver 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (200 mg, 1,06 mmol) en acetonitrilo (5,0 ml), se añadieron bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabiciclo[2.2.2]octano (561,6 mg, 1,6 mmol) y acético ácido (1 ml) al mismo. Se calentó la mezcla a 80ºC y se agitó durante 24 horas y después se aisló la fase orgánica, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (170,0 mg, rendimiento: 80,1%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,36(s, 1H).

Etapa 2: Preparación de 2,4-dicloro-5-fluoro-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

Tras disolver 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (369,4 mg, 1,8 mmol) en diclorometano (30,0 ml), se añadieron 4-dimetilaminopiridina (43,8 mg, 0,4 mmol) y trietilamina (499,8 mg, 3,6 mmol) a la misma y después se agitó durante 30 minutos. Se añadió cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (393,1 mg, 2,1 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 12 horas. Se aisló la fase orgánica, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (363,0 mg, rendimiento del 56,2%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,07(d, 1H), 7,92(s, 1H), 7,45(d, 1H), 2,42(s, 3H).

Etapa 3: Preparación de (3R,4R)-3-((2-cloro-5-fluoro-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Tras disolver 2,4-dicloro-5-fluoro-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (100,0 mg, 0,3 mmol) en etanol (3 ml), se añadieron N,N-diisopropiletilamina (72,5 µl, 2,2 mmol) y (3R,4R)-3-amino-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (89,3 mg, 0,3 mmol) a la misma. Se agitó la mezcla de reacción a 110ºC durante 12 horas y después se aisló la fase orgánica, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (121,0 mg, rendimiento: 81,7%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD3OD) δ 8,01(d, 1H), 7,44-7,40(m, 3H), 4,59-4,50(m, 1H), 4,48-4,03(m, 3H), 2,98-2,82(m, 2H), 2,41(s, 3H), 2,10-2,00(m, 1H), 1,70-1,61(m, 1H), 1,58-1,36(m, 4H), 1,00-0,80(m, 9H).

Etapa 4: Preparación de (3R,4R)-3-((2-((1-etil-1H-pirazol-4-il) amino)-5-fluoro-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Tras disolver (3R,4R)-3-((2-cloro-5-fluoro-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (100,0 mg, 0,2 mmol) en *terc*-butanol anhidro (2,0 ml), se añadieron 1-etil-1H-pirazol-4-amina (21,3 mg, 0,2 mmol), *tris*(dibencilidenacetona)dipaladio (8,5 mg, 0,01 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (8,9 mg, 0,2 mmol) y carbonato de potasio (51,5 mg, 0,4 mmol) al mismo, seguido por hacer reaccionar a 100ºC durante 12 horas. Se aisló la fase orgánica, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. Se

aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (58,3 mg, rendimiento: 51,1%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,55(s, 1H), 7,94(d, 1H), 7,62(s, 1H), 7,30(d, 1H), 7,02(s, 1H), 4,60-4,55(m, 1H), 4,21-4,07(m, 4H), 2,95-2,78(m, 2H), 2,34(s, 3H), 2,06-2,00(m, 1H), 1,57-1,32(m, 8H), 0,98-0,86(m, 9H).

Etapa 5: Preparación de (3R,4R)-3-((2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se disolvió (3R,4R)-3-[(2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-5-fluoro-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (58,3 mg, 0,1 mmol) en metanol (2,0 ml). Se añadió hidróxido de potasio (10,7 mg, 0,2 mmol) a la mezcla de reacción y después se agitó a 50ºC durante 5 horas. Se aisló la fase orgánica, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (28,6 mg, rendimiento: 65,5%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,90(s, 1H), 7,55(s, 1H), 6,50(s, 1H), 4,59-4,50(m, 1H), 4,27-4,07(m, 3H), 3,16-2,85(m, 2H), 2,07-2,00(s, 1H), 1,63-1,61(m, 1H), 1,46-1,28(m, 7H), 1,15-1,00(m, 9H).

Etapa 6: Preparación de clorhidrato de N2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-5-fluoro-N4-((3R,4R)-4-metilpiperidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina

A (3R,4R)-3-((2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (28,6 mg, 0,06 mmol) se le añadió disolución de ácido clorhídrico 6 N (2,0 ml, exceso) disuelta en metanol. Tras agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se concentró la mezcla de reacción y se llevó a cabo la reacción posterior sin

aislamiento.

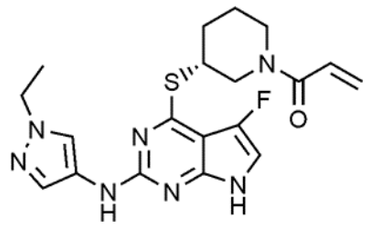
^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,96-7,88(m, 1H), 7,69-7,63(m, 2H), 4,22-4,20(m, 2H), 4,10-4,05(m, 1H), 3,66-3,63(m, 1H), 3,16-3,11(m, 1H), 2,32-2,20(m, 1H), 1,98-1,94(m, 1H), 1,78-1,73(m, 1H) 1,48-1,46(m, 3H), 1,30-1,25(m, 1H), 1,15-1,05(m, 4H).

Etapa 7: Preparación de 1-((3R,4R)-3-((2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

Tras disolver clorhidrato de N2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-5-fluoro-N4-((3R,4R)-4-metilpiperidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina (22,5 mg, 0,06 mmol) en una disolución mixta 3:1 de tetrahidrofurano:agua destilada (4,0 ml), se añadió bicarbonato de sodio (14,4 mg, 0,2 mmol) al mismo a -20ºC y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se añadió lentamente cloruro de acriloílo (5,1 µl, 0,07 mmol) gota a gota a la mezcla de reacción y después se agitó a -20ºC durante 1 hora. Se aisló la fase orgánica, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (3,5 mg, rendimiento: 14,9%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,01-7,80(m, 1H), 7,72-7,58(m, 2H), 6,86-6,35(m, 1H), 6,20-6,00(m, 1H), 5,85-5,45(m, 1H), 4,58-4,30(m, 2H), 4,22-4,14(m, 2H), 3,84-3,83(m, 2H), 2,95-2,78(m, 1H), 2,18-2,12(m, 1H), 1,70-1,65(m, 1H), 1,46-1,41(m, 3H), 1,31-1,28(m, 1H), 0,95-0,88(m, 3H).

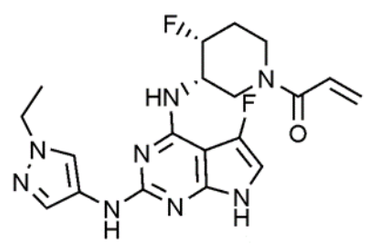
Ejemplo 85: Preparación de (R)-1-(3-((2-((1-etil-1H-pirazol-4-il) amino)-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)tio)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (4,1 mg, rendimiento: 19,9%) de la misma manera que en el ejemplo 84, excepto porque se usó (R)-3-mercaptopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (3R,4R)-3-amino-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en el ejemplo 84.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,09-8,05(m, 1H), 7,85-7,50(m, 2H), 6,85-6,60(m, 1H), 6,28-6,11(m, 1H), 5,80-5,58(m, 1H), 4,60-4,00(m, 4H), 3,80-3,50(m, 2H), 3,48-3,38(m, 1H), 2,10-2,00(m, 1H), 1,90-1,75(m, 2H), 1,72-1,58(m, 1H), 1,50-1,40(m, 3H).

Ejemplo 86: Preparación de 1-((3S,4R)-3-((2-((1-etil-1H-pirazol-4-il) amino)-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-fluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

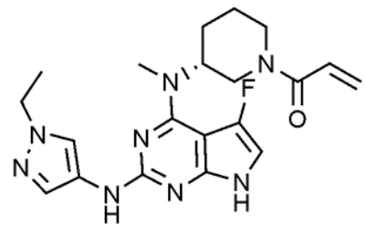


Se preparó un compuesto del título (7,9 mg, rendimiento: 22,2%) de la misma manera que en el ejemplo 84, excepto porque se usó (3R, 4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (3R, 4R)-3-amino-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en el ejemplo 84.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,00-7,98(m, 1H), 7,57-7,41(m, 2H), 6,95-6,85(m, 1H), 6,27-6,15(m, 1H), 5,89-5,81(m, 1H), 5,07-4,97(m, 1H), 4,58-4,40(m, 1H), 4,22-4,06(m, 2H), 3,87-3,84(m, 1H), 3,44-3,34(m, 1H), 3,00-2,98(m, 1H), 2,20-2,15(m, 1H), 1,93-1,85(m, 1H), 1,46-1,33(m, 3H).

Ejemplo 87: Preparación de (R)-1-(3-((2-((1-etil-1H-pirazol-4-il) amino)-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)(metil)amino)piperidin-1-

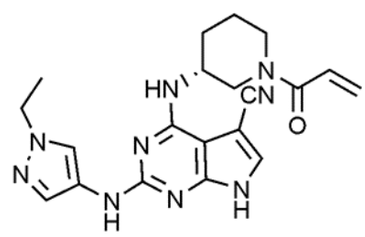
il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (7,9 mg, rendimiento: 22,2%) de la misma manera que en el ejemplo 84, excepto porque se usó (R)-3-(metilamino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (3R,4R)-3-amino-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en el ejemplo 84.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,95-7,61(m, 3H), 6,85-6,80(m, 1H), 6,25-6,05(m, 1H), 5,75-5,60(m, 1H), 4,68-4,58(m, 1H), 4,22-4,12(m, 3H), 3,85-3,75(m, 1H), 3,16-3,07(m, 3H), 2,70-2,55(m, 1H), 2,00-1,97(m, 1H), 1,69-1,65(m, 2H), 1,44-1,33(m, 3H).

Ejemplo 88: Preparación de (R)-4-((1-acriloilpiperidin-3-il)amino)-2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo



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

Tras disolver 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo (300,0 mg, 1,4 mmol) en etanol (3,0 ml), se añadieron N,N-diisopropiletilamina (369,8 µl, 2,1 mmol) y (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (425,2 mg, 2,1 mmol) al mismo. Se agitó la mezcla de reacción a 110ºC durante 12 horas y después se aisló la fase orgánica, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título

(308 mg, rendimiento: 57,7%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,83(m, 1H), 4,35-4,20(m, 1H), 3,73-3,59(m, 2H), 3,56-3,52(m, 1H), 2,13-2,02(m, 1H), 1,89-1,78(m, 2H), 1,70-1,60(m, 1H), 1,35-1,15(m, 9H).

Etapa 2: Preparación de clorhidrato de (R)-2-cloro-4-(piperidin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo

A (R)-3-((2-cloro-5-ciano-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (308,0 mg, 0,8 mmol) se le añadió disolución de ácido clorhídrico 6 N (5,0 ml, exceso) disuelta en metanol. Tras agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se concentró la mezcla de reacción y se llevó a cabo la reacción posterior sin aislamiento.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,83(m, 1H), 4,35-4,20(m, 1H), 3,73-3,59(m, 2H), 3,56-3,52(m, 1H), 2,13-2,02(m, 1H), 1,89-1,78(m, 2H), 1,70-1,60(m, 1H).

Etapa 3: Preparación de (R)-4-((1-acriloilpiperidin-3-il)amino)-2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo

Tras disolver clorhidrato de (R)-2-cloro-4-(piperidin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo (252,8 mg, 0,8 mmol) en una disolución mixta 3:1 de tetrahidrofurano:agua destilada (4,0 ml), se añadió bicarbonato de sodio (203,4 mg, 2,4 mmol) al mismo a -20ºC y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se añadió lentamente cloruro de acriloílo (68,9 µl, 0,9 mmol) gota a gota a la mezcla de reacción y se agitó a -20ºC durante 1 hora. Se aisló la fase orgánica, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (130,0 mg, rendimiento: 48,6%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,83(d, 1H), 6,84-6,75(m, 1H), 6,20-

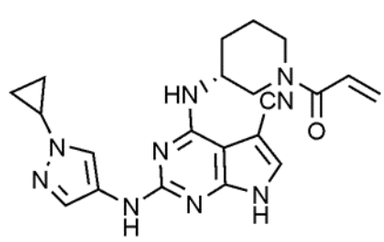
6,13(m, 1H), 5,74-5,64(m, 1H), 4,41-4,03(m, 2H), 3,94-3,65(m, 2H), 3,44-3,34(m, 1H), 2,15-2,10(m, 1H), 1,89-1,83(m, 2H), 1,80-1,75(m, 1H).

Etapa 4: Preparación de (R)-4-((1-acriloilpiperidin-3-il)amino)-2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo

Se disolvieron (R)-4-((1-acriloilpiperidin-3-il)amino)-2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo (30,0 mg, 0,09 mmol) y 1-etil-1H-pirazol-4-amina (7,8 mg, 0,07 mmol) en 2-butanol (2,0 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (6,4 µl, 0,08 mmol) a la mezcla de reacción, seguido por hacer reaccionar a 120ºC durante 3 horas y después se concentró el disolvente. Se neutralizó la mezcla de reacción añadiendo disolución de amoniaco 7 N disuelta en metanol y se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (5,5 mg, rendimiento: 19,6%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,95(d, 1H), 7,56-7,50(m, 2H), 6,90-6,52(m, 1H) 6,25-6,04(m, 1H), 5,78-5,50(m, 1H), 4,35-4,25(m, 1H), 4,14-4,11(m, 2H), 3,93-3,85(m, 1H), 3,80-3,65(m, 1H), 3,59-3,28(m, 2H), 2,23-2,13(m, 1H), 1,90-1,79(m, 2H), 1,68-1,66(m, 1H), 1,44-1,36(m, 3H).

Ejemplo 89: Preparación de (R)-4-((1-acriloilpiperidin-3-il)amino)-2-((1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo

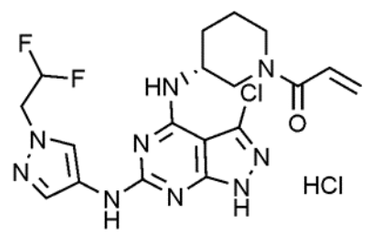


Se preparó un compuesto del título (2,8 mg, rendimiento: 8,43%) de la misma manera que en el ejemplo 88, excepto porque se usó 1-ciclopropil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 1-etil-1H-pirazol-4-amina en el ejemplo 88.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,00(s, 1H), 7,53-7,51(m, 2H), 6,85-6,51(m, 1H), 6,24-6,04(m, 1H), 5,77-5,50(m, 1H), 4,41-3,95(m, 2H), 3,85-

3,45(m, 2H), 2,15-2,10(m, 1H), 1,87-1,80(m, 3H), 1,70-1,67(m, 1H), 1,05-1,04(m, 4H).

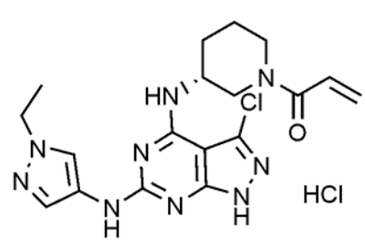
Ejemplo 90: Preparación de clorhidrato de (R)-1-(3-((3-cloro-6-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Tras disolver (R)-1-(3-(3-cloro-6-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (ejemplo 44) (30,0 mg, 0,07 mmol) en acetato de etilo, se añadió disolución de ácido clorhídrico 2,0 N (3,0 ml, exceso) disuelta en dietil éter a la misma. Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se concentró la mezcla de reacción para obtener un compuesto del título (28,0 mg, rendimiento: 82,3%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,10-8,04(m, 1H), 7,68-7,63(m, 1H), 6,87-6,50(m, 1H), 6,28-6,15(m, 2H), 6,04-5,80(m, 1H), 4,58-4,53(m, 3H), 4,36-4,30(m, 1H), 4,05-.3,90(m, 2H), 3,44-3,40(m, 1H) 2,15-2,13(m, 1H), 1,98-1,86(m, 2H), 1,66-1,64(m, 1H).

Ejemplo 91: Preparación de clorhidrato de (R)-1-(3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino) piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

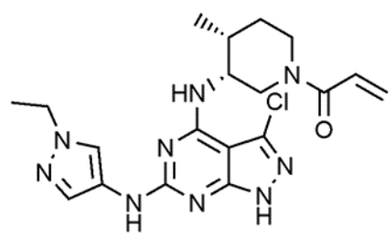


Se preparó un compuesto del título (2,8 mg, rendimiento: 8,43%) de la misma manera que en el ejemplo 90, excepto porque se usó (R)-1-(3-((3-

cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino) piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (ejemplo 46) en lugar de (R)-1-(3-(3-cloro-6-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona en el ejemplo 90.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,07(s, 1H), 7,96(s, 1H), 6,86-6,81(m, 1H), 6,27-6,15(m, 1H) 5,81-5,58(m, 1H) 4,37-4,30(m, 2H), 4,11-4,06(m, 2H), 3,92-3,82(m, 1H), 3,43-3,39(m, 2H), 2,15-2,10(m, 1H), 1,90-1,80(m, 2H), 1,70-1,63(m, 1H), 1,46-1,40(m, 3H).

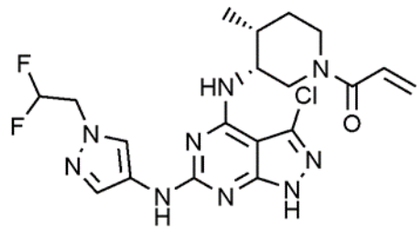
Ejemplo 92: Preparación de 1-((3R,4R)-3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (5,7 mg, rendimiento: 26,6%) de la misma manera que en el ejemplo 42, excepto porque se usó 1-etil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina, y (3R,4R)-3-amino-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en el ejemplo 42.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,96(s, 1H), 7,59(s, 1H), 6,90-6,46(m, 1H), 6,20-6,01(m, 1H), 5,77-5,42(m, 1H), 4,68-4,58(m, 2H), 4,46-4,39(m, 2H), 4,16-4,13(m, 2H), 3,16-3,12(m, 1H), 2,89-2,85(m, 1H), 2,25-2,15(m,1H), 1,76-1,74(m, 1H), 1,46-1,44(m, 3H), 1,05(d, 3H).

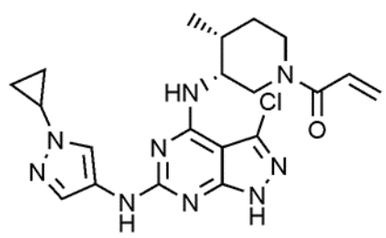
Ejemplo 93: Preparación de 1-((3R,4R)-3-((3-cloro-6-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il) amino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (31,5 mg, rendimiento: 66,4%) de la misma manera que en el ejemplo 42, excepto porque se usó (3R,4R)-3-amino-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, y 1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 42.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,05(s, 1H), 7,65(s, 1H), 6,90-6,45(m, 1H), 6,30-6,01(m, 2H), 5,77-5,42(m, 1H), 4,67-4,39d(m, 5H), 3,16-2,84(m, 1H), 2,25-2,15(m, 1H), 1,76-1,73(m, 1H), 1,49-1,41(m, 1H), 1,30-1,25(m, 1H), 1,04(d, 3H).

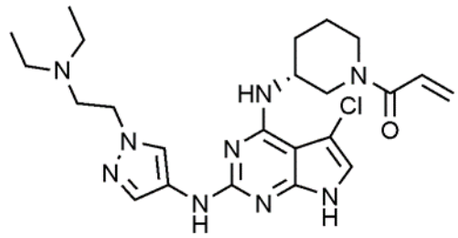
Ejemplo 94: Preparación de 1-((3R,4R)-3-((3-cloro-6-((1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (30,0 mg, rendimiento: 66,1%) de la misma manera que en el ejemplo 42, excepto porque se usó (3R,4R)-3-amino-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, y ciclopropil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 42.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,99(s, 1H), 7,57(s, 1H), 6,89-6,43(m, 1H), 6,20-6,01(m, 1H), 5,77-5,42(m, 1H), 4,69-4,10(m, 3H), 3,60-3,58(m, 1H), 3,39-3,37(m, 1H), 3,15-2,85(m, 1H), 2,23-2,19(m, 1H), 1,76-1,74(m, 1H), 1,46-1,41(m, 1H), 1,08-1,00(m, 7H).

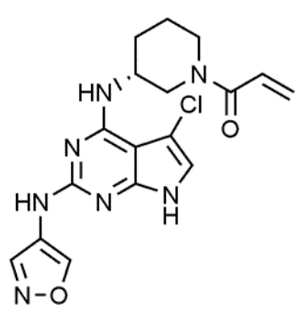
Ejemplo 95: Preparación de (R)-1-(3-((5-cloro-2-((1-(2-(dietilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (4,5 mg, rendimiento: 18,6%) de la misma manera que en el ejemplo 36, excepto porque se usó 1-(2-(dietilamino)etil)-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 36.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,98-7,92(m, 1H), 7,58-7,56(m, 1H), 6,82-6,55(m, 2H), 6,25-6,06(m, 1H), 5,78-5,50(m, 1H), 4,34-3,40(m, 7H), 3,00-2,97(m, 2H), 2,68-2,61(m, 4H), 2,08-2,02(m, 2H), 1,90-1,87(m, 1H), 1,67-1,59(m, 1H), 1,08-1,02(m, 6H).

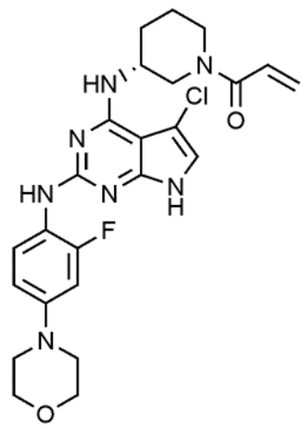
Ejemplo 96: Preparación de (R)-1-(3-((5-cloro-2-(isoxazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (8,3 mg, rendimiento: 42,8%) de la misma manera que en el ejemplo 36, excepto porque se usó isoxazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 36.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 9,03(s, 1H), 8,48(s, 1H), 6,90-6,53(m, 2H), 6,25-6,08(m, 1H), 5,78-5,50(m, 1H), 4,40-4,20(m, 2H), 3,90-3,70(m, 2H), 3,60-3,40(m, 1H) , 2,13-2,00(m, 2H), 1,92-1,73(m, 1H), 1,72-1,55(m, 1H).

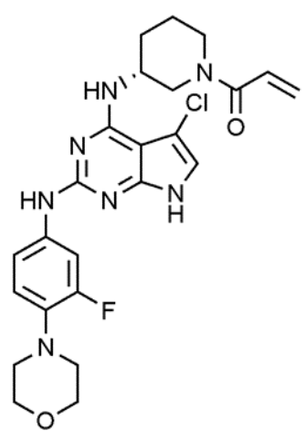
Ejemplo 97: Preparación de (R)-1-(3-((5-cloro-2-(isoxazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (11,4 mg, rendimiento: 45,8%) de la misma manera que en el ejemplo 36, excepto porque se usó 2-fluoro-4-morfolinoanilina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 36.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,00-7,90(m, 1H), 7,08-6,51(m, 4H), 6,25-6,05(m, 1H), 5,80-5,45(m, 1H), 4,35-4,10(m, 2H), 3,85-3,70(m, 4H), 3,65-3,35(m, 3H), 3,25-3,00(m, 4H), 2,15-1,95(m, 1H), 1,90-1,70(m, 1H), 1,63-1,54(m, 2H).

Ejemplo 98: Preparación de (R)-1-(3-((5-cloro-2-((3-fluoro-4-morfolinofenil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il) prop-2-en-1-ona

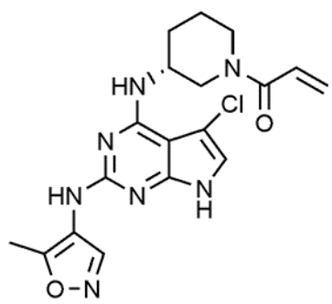


Se preparó un compuesto del título (6,9 mg, rendimiento: 27,8%) de la misma manera que en el ejemplo 36, excepto porque se usó 3-fluoro-4-

morfolinoanilina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 36.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,84-7,72(m, 1H), 7,27-7,18(m, 1H), 6,98-6,90(m, 1H), 6,87-6,50(m, 2H), 6,28-6,00(m, 1H), 5,80-5,43(m, 1H), 4,48-3,90(m, 2H), 3,85-3,77(m, 4H), 3,76-3,58(m, 2H), 3,52-3,33(m, 1H), 3,02-2,95(m, 4H), 2,15-2,00(m, 1H), 1,90-1,75(m, 2H), 1,70-1,55(m, 1H).

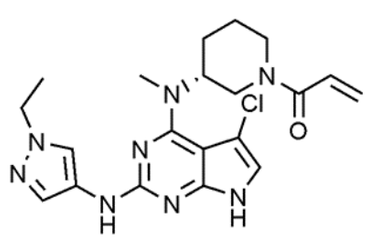
Ejemplo 99: Preparación de (R)-1-(3-((5-cloro-2-((5-metilisoxazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (7,6 mg, rendimiento: 37,7%) de la misma manera que en el ejemplo 36, excepto porque se usó 5-metilisoxazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 36.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,75-8,65(m, 1H), 6,90-6,50(m, 2H), 6,25-6,04(m, 1H), 5,80-5,52(m, 1H), 4,35-4,20(m, 1H), 3,90-3,60(m, 2H), 3,55-3,35(m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,16-2,05(m, 1H), 1,90-1,75(m, 2H), 1,70-1,60(m, 1H).

Ejemplo 100: Preparación de (R)-1-(3-((5-cloro-2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)(metil)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

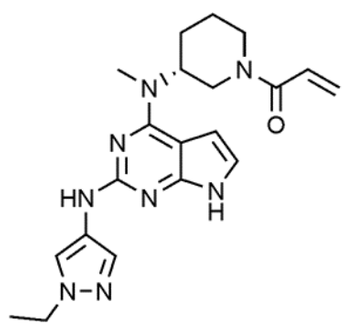


Se preparó un compuesto del título (9,1 mg, rendimiento: 42,6%) de la

misma manera que en el ejemplo 36, excepto porque se usó (R)-3-(metilamino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, y 1-etil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 36.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,90-7,75(m, 1H), 7,48(s, 1H), 6,90-6,60(m, 1H), 6,40-6,10(m, 2H), 5,80-5,60(m, 1H), 4,70-4,50(m, 2H), 4,20-4,00(m, 3H), 3,70-3,60(m, 1H), 3,30-3,20(m, 3H), 2,20-2,10(m, 3H), 2,10-1,90(m, 2H), 1,65-1,50(m, 2H), 1,45-1,35(m, 1H).

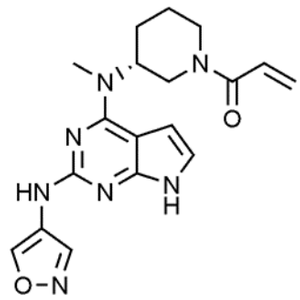
Ejemplo 101: Preparación de (R)-1-(3-((2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)(metil)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (8,2 mg, rendimiento: 41,4%) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto porque se usó (R)-3-(metilamino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, y 1-etil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 1.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,09(s, 1H), 7,77(s, 1H), 7,46(s, 1H), 6,66-6,61(m, 2H), 6,34-6,31(m, 3H), 5,67-5,65(m, 1H), 4,76-4,75(m, 2H), 4,15-4,07(m, 3H), 3,28(s, 3H), 3,07-2,98(m, 1H), 2,81-2,50(m, 1H), 2,10-1,87(m, 5H), 1,69-1,63(m, 1H).

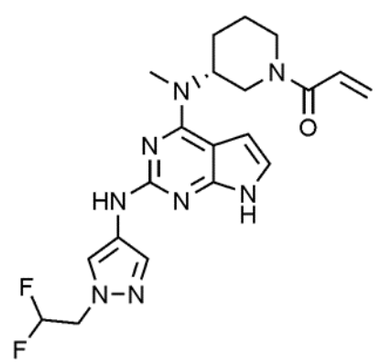
Ejemplo 102: Preparación de (R)-1-(3-((2-((1-etil-1H-pirazol-4-il) amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)(metil)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (8,7 mg, rendimiento: 47,3%) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto porque se usó (R)-3-(metilamino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, e isoxazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 1.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,94(s, 1H), 8,47(s, 1H), 6,83-6,74(m, 2H), 6,52-6,51(m, 1H), 6,27-6,17(m, 1H), 5,79-5,66(m, 1H), 4,60(s, 1H), 4,14(s, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,03-2,02(m, 3H), 1,61-1,60(m, 4H).

Ejemplo 103: Preparación de (R)-1-(3-((2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)(metil)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

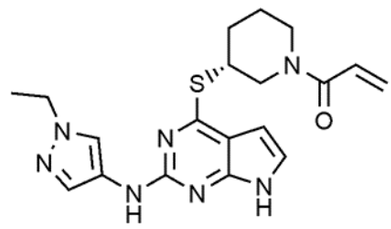


Se preparó un compuesto del título (8,7 mg, rendimiento: 40,6%) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto porque se usó (R)-3-(metilamino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, y 1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 1.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,97-7,96(m, 1H), 7,57-7,56(m, 1H), 6,85-6,79(m, 2H), 6,49-6,48(m, 1H), 6,27-6,10(m, 2H), 5,80-5,62(m, 1H),

4,73-4,60(m, 1H), 4,45-4,44(m, 2H), 4,17-4,14(m, 1H), 3,30(s, 3H), 3,11-2,93(m, 2H), 2,03-2,02(m, 3H), 1,70-1,60(m, 2H).

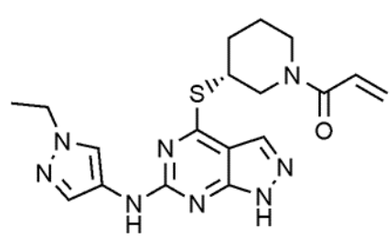
Ejemplo 104: Preparación de (R)-1-(3-((2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)tio)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (5,9 mg, rendimiento: 29,9%) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto porque se usó (R)-3-mercaptopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, y 1-etil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 1.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,97(s, 1H), 7,59-7,58(m, 1H), 6,92-6,90(m, 1H), 6,85-6,45(m, 1H), 6,28-6,02(m, 2H), 5,80-5,43(m, 1H), 4,66-4,25(m, 1H), 4,20-4,00(m, 3H), 3,90-3,45(m, 2H), 3,40-3,20(m, 1H), 2,25-2,15(m, 1H), 1,90-1,75(m, 2H), 1,70-1,60(m, 1H), 1,50-1,40(m, 3H).

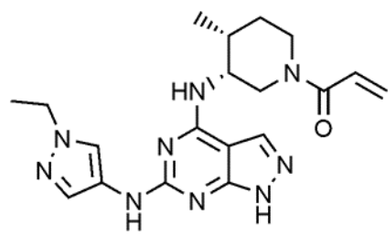
Ejemplo 105: Preparación de (R)-1-(3-((6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)tio)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (8,4 mg, rendimiento: 42,2%) de la misma manera que en el ejemplo 30, excepto porque se usó (R)-3-mercaptopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, y 1-etil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 30.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,20-8,10(m, 1H), 7,83(s, 1H), 7,64(s, 1H), 6,90-6,50(m, 1H), 6,30-6,10(m, 1H), 5,80-5,50(m, 1H), 4,60-6,35(m, 1H), 4,30-4,00(m, 3H), 3,90-3,35(m, 3H), 2,28-2,20(m, 1H), 1,97-1,80(m, 2H), 1,77-1,65(m, 1H), 1,50-1,40(m, 3H).

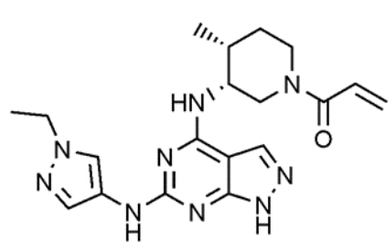
Ejemplo 106: Preparación de 1-((3R,4R)-3-((6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il) prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (8,2 mg, rendimiento: 41,6%) de la misma manera que en el ejemplo 30, excepto porque se usó (3R,4R)-3-amino-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, y 1-etil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 30.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,05-7,90(m, 2H), 7,60-7,55(m, 1H), 6,88-6,33(m, 1H), 6,20-5,90(m, 1H), 5,75-5,30(m, 1H), 4,70-4,35(m, 3H), 4,20-4,10(m, 2H), 4,04-2,80(m, 1H), 2,25-2,10(m, 1H), 1,90-1,75(m, 1H), 1,70-1,40(m, 5H), 1,10-1,00(m, 3H).

Ejemplo 107: Preparación de 1-((3R,4R)-3-((2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

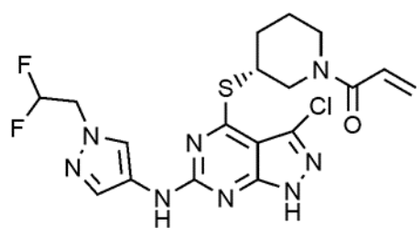


Se preparó un compuesto del título (5,7 mg, rendimiento: 28,8%) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto porque se usó (3R,4R)-3-amino-

4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, y 1-etil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 1.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,89(s, 1H), 7,56(s, 1H), 6,88-6,30(m, 3H), 6,30-5,30(m, 2H), 4,60-4,30(m, 3H), 4,20-4,10(m, 2H), 3,95-3,35(m, 1H), 2,98-2,13(m, 2H), 1,88-1,55(m, 2H), 1,50-1,40(m, 3H), 1,10-1,00(m, 3H).

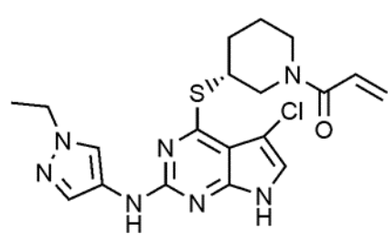
Ejemplo 108: Preparación de (R)-1-(3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)tio)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (9,3 mg, rendimiento: 39,7%) de la misma manera que en el ejemplo 42, excepto porque se usó (R)-3-mercaptopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, y 1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 42.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,20-8,05(m, 1H), 7,75-7,68(m, 1H), 6,88-6,45(m, 1H), 6,30-6,00(m, 2H), 5,80-5,50(m, 1H), 4,65-4,30(m, 3H), 4,28-4,00(m, 1H), 3,92-3,60(m, 2H), 3,50-3,31(m, 1H), 2,25-2,18(m, 1H), 1,95-1,80(m, 2H), 1,73-1,65(m, 1H).

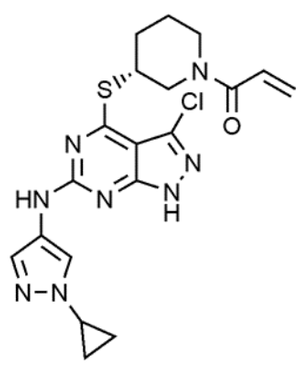
Ejemplo 109: Preparación de (R)-1-(3-((5-cloro-2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)tio)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (8,2 mg, rendimiento: 37,8%) de la misma manera que en el ejemplo 36, excepto porque se usó (R)-3-mercaptopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, y 1-etil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 36.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,97(s, 1H), 7,60-7,58(m, 1H), 6,90-6,88(m, 1H), 6,87-6,50(m, 1H), 6,26-6,08(m, 1H), 5,80-5,50(m, 1H), 4,70-4,30(m, 1H), 4,25-4,15(m, 3H), 3,92-3,80(m, 1H), 3,70-3,15(m, 2H), 2,25-2,18(m, 1H), 1,95-1,75(m, 2H), 1,73-1,65(m, 1H), 1,50-1,40(m, 3H).

Ejemplo 110: Preparación de (R)-1-(3-((3-cloro-6-((1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)tio)piperidin-1-il) prop-2-en-1-ona

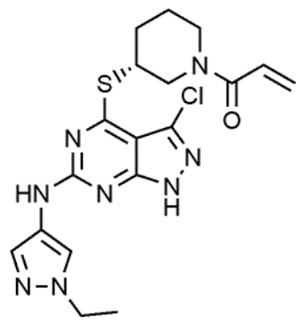


Se preparó un compuesto del título (4,4 mg, rendimiento: 19,7%) de la misma manera que en el ejemplo 42, excepto porque se usó (R)-3-mercaptopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, y 1-ciclopropil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 42.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,13-8,00(m, 1H), 7,65-7,55(m, 1H), 6,88-6,45(m, 1H), 6,30-6,10(m, 1H), 5,82-5,50(m, 1H), 4,68-4,50(m, 1H), 4,40-4,20(m, 1H), 4,10-3,97(m, 1H), 3,92-3,80(m, 1H), 3,48-3,31(m, 1H), 2,28-2,15(m, 1H), 2,08-2,00(m, 1H), 1,95-1,80(m, 2H), 1,75-1,60(m, 1H), 1,13-1,00(m, 4H).

Ejemplo 111: Preparación de (R)-1-(3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-

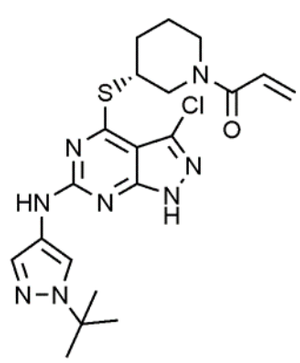
4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)tio)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (7,5 mg, rendimiento: 34,5%) de la misma manera que en el ejemplo 42, excepto porque se usó (R)-3-mercaptopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, y 1-etil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 42.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,10-7,93(m, 1H), 7,70-7,60(m, 1H), 6,88-6,50(m, 1H), 6,30-6,10(m, 1H), 5,80-5,50(m, 1H), 4,65-3,30(m, 6H), 2,28-2,20(m, 1H), 2,08-2,00(m, 1H), 1,95-1,80(m, 2H), 1,78-1,62(m, 1H), 1,50-1,40(m, 3H).

Ejemplo 112: Preparación de (R)-1-(3-((6-((1-(*terc*-butil)-1H-pirazol-4-il)amino)-3-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)tio)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

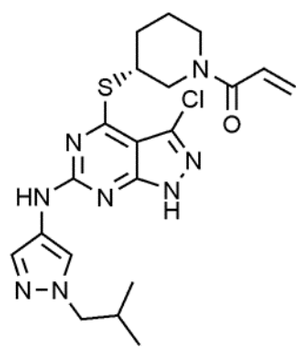


Se preparó un compuesto del título (10,3 mg, rendimiento: 44,7%) de la misma manera que en el ejemplo 42, excepto porque se usó (R)-3-mercaptopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, y 1-(*terc*-butil)-1H-pirazol-4-amina

en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 42.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,20-8,05(m, 1H), 7,72-7,65(m, 1H), 6,88-6,50(m, 1H), 6,30-6,10(m, 1H), 5,80-5,50(m, 1H), 4,70-3,30(m, 4H), 2,28-2,20(m, 1H), 2,08-1,98(m, 1H), 1,97-1,80(m, 2H), 1,78-1,66(m, 1H), 1,59(s, 9H).

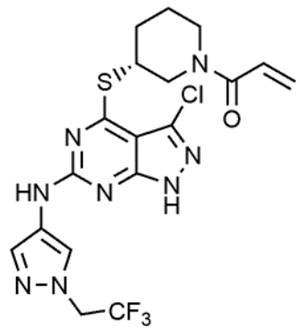
Ejemplo 113: Preparación de (R)-1-(3-((3-cloro-6-((1-isobutil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)tio)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (4,7 mg, rendimiento: 20,4%) de la misma manera que en el ejemplo 42, excepto porque se usó (R)-3-mercaptopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, y 1-isobutil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 42.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,10-7,95(m, 1H), 7,72-7,65(m, 1H), 6,88-6,50(m, 1H), 6,30-6,10(m, 1H), 5,80-5,50(m, 1H), 4,70-3,35(m, 6H), 2,28-2,10(m, 2H), 2,08-1,98(m, 1H), 1,97-1,80(m, 2H), 1,78-1,66(m, 1H), 0,92-0,85(m, 6H).

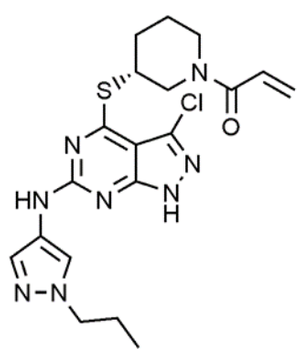
Ejemplo 114: Preparación de (R)-1-(3-((3-cloro-6-((1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)tio)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (10,1 mg, rendimiento: 41,5%) de la misma manera que en el ejemplo 42, excepto porque se usó (R)-3-mercaptopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, y 1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 42.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,22-8,10(m, 1H), 7,80-7,70(m, 1H), 6,88-6,50(m, 1H), 6,30-6,10(m, 1H), 5,82-5,50(m, 1H), 4,90-4,85(m, 2H), 4,45-3,30(m, 4H), 2,28-2,15(m, 1H), 2,08-1,99(m, 1H), 1,97-1,80(m, 2H), 1,78-1,65(m, 1H).

Ejemplo 115: Preparación de (R)-1-(3-((3-cloro-6-((1-propil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)tio)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

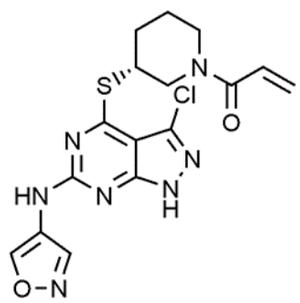


Se preparó un compuesto del título (9,8 mg, rendimiento: 43,8%) de la misma manera que en el ejemplo 42, excepto porque se usó (R)-3-mercaptopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, y 1-propil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 42.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,10-7,95(m, 1H), 7,70-7,60(m, 1H),

6,90-6,50(m, 1H), 6,30-6,05(m, 1H), 5,80-5,50(m, 1H), 4,42-4,20(m, 1H), 4,10-4,00(m, 2H), 3,95-3,60(m, 2H), 3,50-3,30(m, 1H), 2,28-2,20(m, 1H), 2,08-1,80(m, 4H), 1,77-1,50(m, 2H), 0,96-0,81(m, 3H).

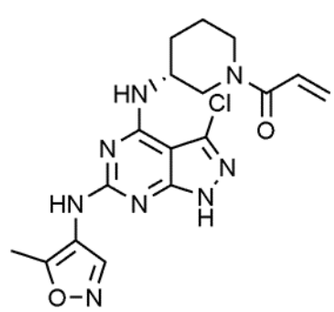
Ejemplo 116: Preparación de (R)-1-(3-((3-cloro-6-(isoxazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)tio)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (9,8 mg, rendimiento: 48,1%) de la misma manera que en el ejemplo 42, excepto porque se usó (R)-3-mercaptopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, e isoxazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 42.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 9,20-9,10(m, 1H), 8,56(s, 1H), 6,90-6,53(m, 1H), 6,30-6,10(m, 1H), 5,80-5,50(m, 1H), 4,70-3,62(m, 5H), 2,00-1,80(m, 1H), 1,79-1,65(m, 2H), 1,63-1,55(m, 1H).

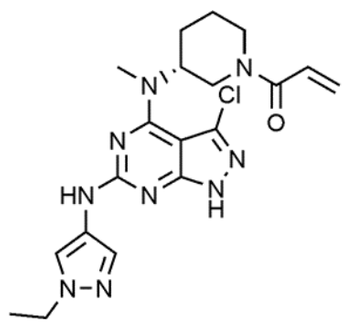
Ejemplo 117: Preparación de (R)-1-(3-((3-cloro-6-(isoxazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)tio)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (4,2 mg, rendimiento: 20,8%) de la misma manera que en el ejemplo 42, excepto porque se usó 5-metilisoxazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 42.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,70-8,66(m, 1H), 6,84-6,61(m, 1H), 6,26-6,11(m, 1H), 5,79-5,59(m, 1H), 4,32-4,28(m, 1H), 3,96-3,84(m, 2H), 3,63-3,43(m, 2H), 2,40(s, 3H), 2,10-2,04(m, 1H), 1,92-1,83(m, 2H), 1,65-1,63(m, 1H).

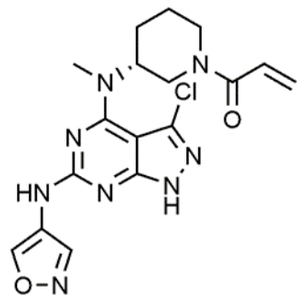
Ejemplo 118: Preparación de (R)-1-(3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)(metil)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (9,5 mg, rendimiento: 44,3%) de la misma manera que en el ejemplo 42, excepto porque se usó (R)-3-(metilamino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, y se usó 1-etil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 42.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,91(s, 1H), 7,57-7,55(m, 1H), 6,83-6,67(m, 1H), 6,24-6,13(m, 1H), 5,77-5,64(m, 1H), 4,74-4,52(m, 2H), 4,11-4,09(m, 3H), 3,24(s, 3H), 3,10-2,62(m, 2H), 2,00-1,92(m, 3H), 1,63-1,62(m, 1H), 1,43(t, 3H).

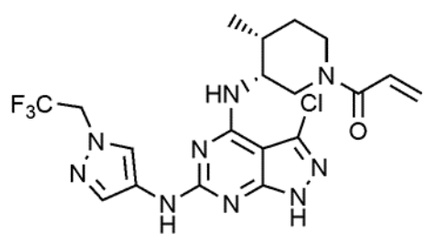
Ejemplo 119: Preparación de (R)-1-(3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)(metil)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (8,7 mg, rendimiento: 43,3%) de la misma manera que en el ejemplo 42, excepto porque se usó (R)-3-(metilamino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, e isoxazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 42.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 9,03(s, 1H), 8,51(s, 1H), 6,84-6,72(m, 1H), 6,24-6,16(m, 1H), 5,78-5,67(m, 1H), 4,82-4,56(m, 2H), 4,21-4,13(m, 1H), 3,31(s, 3H), 3,11-2,99(m, 1H), 2,05-1,94(m, 3H), 1,61-1,60(m, 2H).

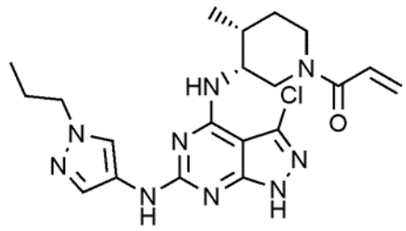
Ejemplo 120: Preparación de 1-((3R,4R)-3-((3-cloro-6-((1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (8,1 mg, rendimiento: 33,4%) de la misma manera que en el ejemplo 42, excepto porque se usó 1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina, y (3R,4R)-3-amino-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en el ejemplo 42.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,11(s, 1H), 7,67(s, 1H), 6,86-6,42(m, 1H), 6,20-6,02(m, 1H), 5,77-5,42(m, 1H), 4,66-4,38(m, 2H), 4,21-4,11(m, 1H), 3,39-3,35(m, 1H), 3,12-2,85(m, 1H), 2,19-2,14(m, 2H), 2,08-2,00(m, 1H), 1,76-1,74(m, 1H), 1,61-1,56(m, 1H), 1,05-1,04(d, *J* = 5 Hz, 3H).

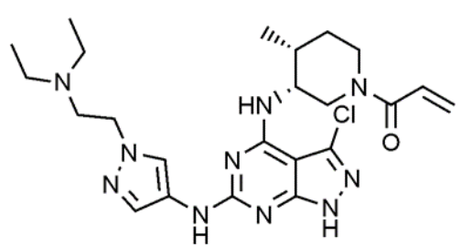
Ejemplo 121: Preparación de 1-((3R,4R)-3-((3-cloro-6-((1-propil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (7,1 mg, rendimiento: 32,1%) de la misma manera que en el ejemplo 42, excepto porque se usó 1-propil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina, y (3R,4R)-3-amino-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en el ejemplo 42.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,95(s, 1H), 7,57(s, 1H), 6,86-6,42(m, 1H), 6,19-6,01(m, 1H), 5,77-5,42(m, 1H), 4,68-4,12(m, 3H), 4,08-4,05(m, 2H), 3,40-3,36(m, 1H), 3,12-2,84(m, 1H), 2,20-2,17(m, 1H), 1,87-1,83(m, 2H), 1,76-1,74(m, 1H), 1,61-1,56(m, 1H), 1,05-1,04(d, *J* = 5 Hz, 3H), 0,95-0,89(m, 3H).

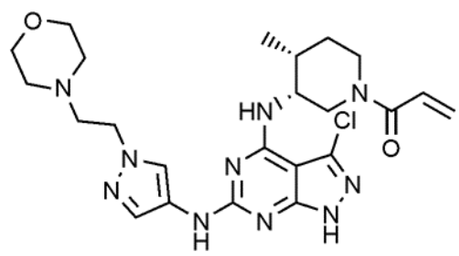
Ejemplo 122: Preparación de 1-((3R,4R)-3-((3-cloro-6-((1-(2-(dietilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (6,4 mg, rendimiento: 25,7%) de la misma manera que en el ejemplo 42, excepto porque se usó 1-(2-(dietilamino)etil)-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina, y (3R,4R)-3-amino-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en el ejemplo 42.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,02(s, 1H), 7,64(s, 1H), 6,87-6,43(m, 1H), 6,20-6,02(m, 1H), 5,77-5,42(m, 1H), 4,71-4,20(m, 5H), 3,39-3,35(m, 1H), 3,15-3,00(m, 3H), 2,90-2,85(m, 1H), 2,78-2,63(m, 4H), 2,20-2,17(m, 1H), 1,78-1,75(m, 1H), 1,61-1,58(m, 1H), 1,45-1,41(m, 1H), 1,13-1,10(m, 4H), 1,05-1,04(d, *J* = 5 Hz, 3H).

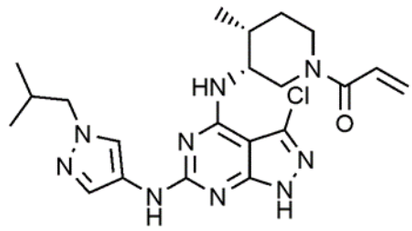
Ejemplo 123: Preparación de 1-((3R,4R)-3-((3-cloro-6-((1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (12,4 mg, rendimiento: 48,2%) de la misma manera que en el ejemplo 42, excepto porque se usó 1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina, y (3R,4R)-3-amino-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en el ejemplo 42.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,00(s, 1H), 7,63(s, 1H), 6,87-6,44(m, 1H), 6,21-6,02(m, 1H), 5,76-5,42(m, 1H), 4,70-4,24(m, 5H), 3,69-3,63(m, 4H), 3,40-3,38(m, 1H), 3,12-2,85(m, 1H), 2,81-2,75(m, 2H), 2,50-2,45(m, 4H), 2,19-2,17(m, 1H), 2,03-2,02(m, 1H), 1,76-1,74(m, 1H), 1,44-1,40(m, 1H), 1,05-1,04(d, *J* = 5 Hz, 3H).

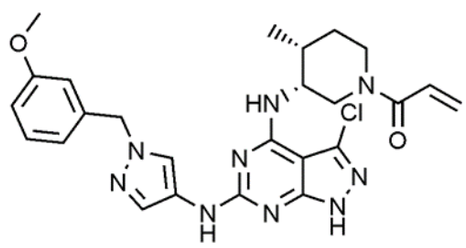
Ejemplo 124: Preparación de 1-((3R,4R)-3-((3-cloro-6-((1-isobutil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (8,3 mg, rendimiento: 36,2%) de la misma manera que en el ejemplo 42, excepto porque se usó 1-isobutil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina, y (3R,4R)-3-amino-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en el ejemplo 42.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,94(s, 1H), 7,60(s, 1H), 6,87-6,43(m, 1H), 6,20-6,02(m, 1H), 5,78-5,42(m, 1H), 4,69-4,11(m, 3H), 3,90-3,89(d, *J* = 5 Hz, 2H), 3,40-3,35(m, 1H), 3,14-2,83(m, 1H), 2,18-2,11(m, 2H), 1,75-1,73(m, 1H), 1,48-1,41(m, 1H), 1,05-1,04(d, *J* = 5 Hz, 3H), 0,94-0,93(d, *J* = 5 Hz, 6H).

Ejemplo 125: Preparación de 1-((3R,4R)-3-((3-cloro-6-((1-(3-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il) amino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

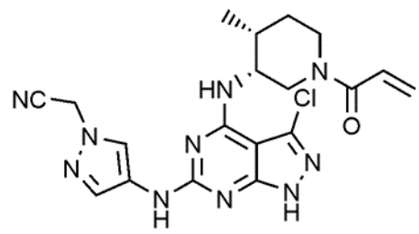


Se preparó un compuesto del título (9,8 mg, rendimiento: 37,7%) de la misma manera que en el ejemplo 42, excepto porque se usó 1-(3-metoxibencil)-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina, y (3R,4R)-3-amino-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en el ejemplo 42.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,99(s, 1H), 7,60(s, 1H), 7,28-7,25(m, 1H), 6,88-6,80(m, 3H), 6,87-6,43(m, 1H), 6,19-6,00(m, 1H), 5,75-5,38(m, 1H), 5,27(s, 2H), 4,71-4,11(m, 3H), 3,76(s, 3H), 3,32-3,30(m, 1H), 3,14-2,83(m, 1H), 2,18-2,06(m, 1H), 1,75-1,72(m, 1H), 1,60-1,58(m, 1H), 1,02-1,01(d, *J* = 5

Hz, 3H).

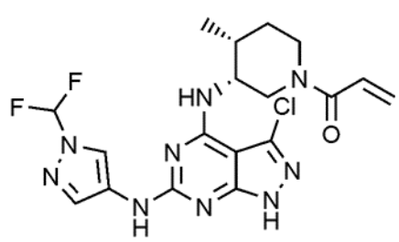
Ejemplo 126: Preparación de 2-(4-((4-(((3R,4R)-1-acriloil-4-metilpiperidin-3-il)amino)-3-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetonitrilo



Se preparó un compuesto del título (4,1 mg, rendimiento: 18,7%) de la misma manera que en el ejemplo 42, excepto porque se usó 2-(4-amino-1H-pirazol-1-il) acetonitrilo en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina, y (3R,4R)-3-amino-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en el ejemplo 42.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,12(s, 1H), 7,69(s, 1H), 6,87-6,42(m, 1H), 6,18-6,01(m, 1H), 5,77-5,41(m, 1H), 5,28(s, 2H), 4,76-4,10(m, 3H), 3,41-3,37(m, 1H), 3,15-2,84(m, 1H), 2,20-2,19(m, 1H), 1,76-1,74(m, 1H), 1,50-1,41(m, 1H), 1,05-1,04(d, *J* = 5 Hz, 3H).

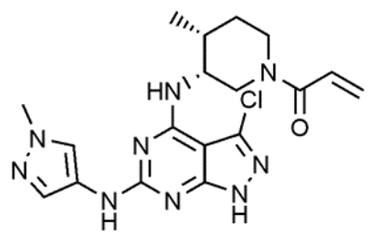
Ejemplo 127: Preparación de 1-((3R,4R)-3-((3-cloro-6-((1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (10,2 mg, rendimiento: 45,1%) de la misma manera que en el ejemplo 42, excepto porque se usó 1-difluorometil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina, y (3R,4R)-3-amino-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en el ejemplo 42.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,40(s, 1H), 7,79(s, 1H), 7,40(t, *J* = 60 Hz, 1H), 6,87-6,41(m, 1H), 6,19-6,00(m, 1H), 5,76-5,41(m, 1H), 4,75-4,11(m, 3H), 3,41-3,37(m, 1H), 3,13-2,82(m, 1H), 2,20-2,19(m, 1H), 1,76-1,74(m, 1H), 1,47-1,40(m, 1H), 1,05-1,04(d, *J* = 5 Hz, 3H).

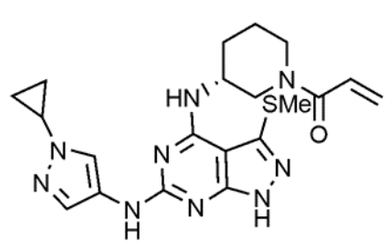
Ejemplo 128: Preparación de 1-((3R,4R)-3-((3-cloro-6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (8,0 mg, rendimiento: 38,5%) de la misma manera que en el ejemplo 42, excepto porque se usó (3R,4R)-3-amino-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, y 1-metil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 42.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,91(s, 1H), 7,58(s, 1H), 6,87-6,41(m, 1H), 6,19-6,00(m, 1H), 5,77-5,40(m, 1H), 4,69-4,38(m, 3H), 3,85(s, 3H), 3,40-3,37(m, 1H), 3,12-2,83(m, 1H), 2,20-2,17(m, 1H), 2,03-2,02(m, 1H), 1,75-1,73(m, 1H), 1,50-1,40(m, 1H), 1,05-1,04(d, *J* = 5 Hz, 3H).

Ejemplo 129: Preparación de (R)-1-(3-((6-((1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)amino)-3-(metiltio)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Preparación de (R)-3-((6-cloro-3-(metiltio)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino) piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Tras disolver 4,6-dicloro-3-(metiltio)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (300,0 mg, 1,3 mmol) en etanol (3 ml), se añadieron N,N-diisopropiletilamina (333,4 µl, 1,9 mmol) y (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (383,4 mg, 1,9 mmol) a la misma. Se agitó la mezcla de reacción a 110ºC durante 12 horas. Se aisló la fase orgánica, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (403,2 mg, rendimiento: 79,4%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 4,77-4,59(m, 1H), 4,30-4,25(m, 1H), 3,86-3,65(m, 2H), 3,54-3,51(m, 1H), 2,59(s, 3H), 2,05-1,92(m, 2H), 1,75-1,66(m, 2H), 1,43-1,22(m, 9H).

Etapa 2: Preparación de clorhidrato de (R)-6-cloro-3-(metiltio)-N-(piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina

A (R)-3-((6-cloro-3-(metiltio)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino) piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (403,2 mg, 1,0 mmol) se le añadió disolución de ácido clorhídrico 6 N (2,0 ml, cantidad en exceso) disuelta en metanol. Tras agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se concentró la mezcla de reacción y se llevó a cabo la reacción posterior sin aislamiento.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 4,60-4,57(m, 1H), 3,64-3,61(m, 1H), 3,44-3,34(m, 1H), 3,16-2,97(m, 1H), 2,62(s, 3H), 2,20-2,07(m, 2H), 1,98-1,80(m, 2H).

Etapa 3: Preparación de (R)-1-(3-((6-cloro-3-(metiltio)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

Tras disolver clorhidrato de (R)-6-cloro-3-(metiltio)-N-(piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (339,6 mg, 1,0 mmol) en una disolución mixta 3:1 de tetrahidrofurano:agua destilada (4 ml), se añadió bicarbonato de sodio

(255,3 mg, 1,1 mmol) a la misma a -20ºC y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se añadió lentamente cloruro de acriloílo (86,4 µl, 1,1 mmol) gota a gota a la mezcla de reacción y después se agitó a -20ºC durante 1 hora. Se aisló la fase orgánica, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (207,0 mg, rendimiento del 58,1%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 6,83-6,72(m, 1H), 6,22-6,12(m, 1H), 5,78-5,62(m, 1H), 4,79-4,26(m, 1H), 4,10-4,02(m, 1H), 3,80-3,60(m, 3H), 2,57(d, 3H), 2,11-1,93(m, 2H), 1,88-1,72(m, 2H).

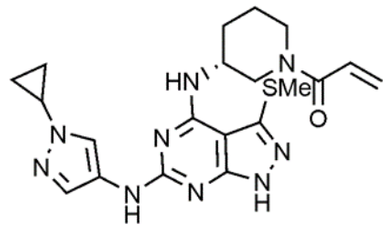
Etapa 4: Preparación de (R)-1-(3-((6-((l-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)amino)-3-(metiltio)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il) prop-2-en-1-ona

Se disolvieron (R)-1-(3-((6-cloro-3-(metiltio)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (30,0 mg, 0,09 mmol) y 1-ciclopropil-1H-pirazol-4-amina (9,6 mg, 0,08 mmol) en 2-butanol (2,0 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (5,2 µl, 0,07 mmol) a la mezcla de reacción, seguido por hacer reaccionar a 120ºC durante 3 horas y después se concentró el disolvente. Se neutralizó esta mezcla de reacción añadiendo disolución de amoniaco 7 N disuelta en metanol. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (16,9 mg, rendimiento: 58,9%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,00(s, 1H), 7,54(s, 1H), 6,86-6,52(m, 1H), 6,25-6,05(m, 1H), 5,78-5,50(m, 1H), 4,36-4,30(m, 1H), 4,20-4,11(m, 1H), 3,90-3,74(m, 2H), 3,65-3,58(m, 2H), 2,52(s, 3H), 2,08-2,05(m, 1H), 1,93-1,85(m, 2H), 1,70-1,65(m, 1H), 1,07-1,00(m, 4H).

Ejemplo 130: Preparación de (R)-1-(3-((6-(isoxazol-4-ilamino)-3-(metiltio)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-

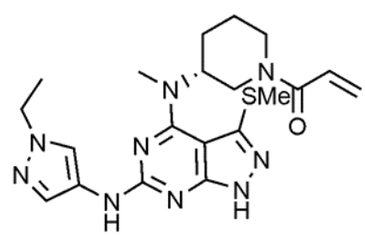
1-ona



Se preparó un compuesto del título (9,8 mg, rendimiento: 48,9%) de la misma manera que en el ejemplo 129, excepto porque se usó isoxazol-4-amina en lugar de 1-ciclopropil-1H-pirazol-4-amina en el ejemplo 129.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 9,10-9,00(m, 1H), 8,52-8,45(m, 1H), 6,90-6,50(m, 1H), 6,30-6,02(m, 1H), 5,80-5,50(m, 1H), 4,40-4,25(m, 1H), 4,20-3,40(m, 4H), 2,51(s, 3H), 2,10-1,98(m, 1H), 1,97-1,60(m, 3H).

Ejemplo 131: Preparación de (R)-1-(3-((6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-3-(metiltio)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)(metil)amino) piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

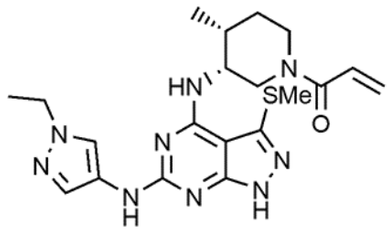


Se preparó un compuesto del título (6,4 mg, rendimiento: 28,9%) de la misma manera que en el ejemplo 129, excepto porque se usó (R)-3-(metilamino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, y 1-etil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 1-ciclopropil-1H-pirazol-4-amina en el ejemplo 129.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,98-7,90(m, 1H), 7,60-7,50(m, 1H), 6,85-6,57(m, 1H), 6,22-6,05(m, 1H), 5,77-5,55(m, 1H), 4,70-4,40(m, 2H), 4,20-4,05(m, 3H), 3,40-2,60(m, 5H), 2,54(s, 3H), 2,10-1,85(m, 3H), 1,70-1,50(m, 1H), 1,45-1,35(m, 3H).

Ejemplo 132: Preparación de 1-((3R,4R)-3-((6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-3-(metiltio)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-

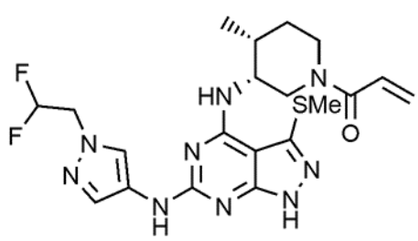
metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (10,1 mg, rendimiento: 45,8%) de la misma manera que en el ejemplo 129, excepto porque se usó (3R,4R)-3-amino-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, y 1-etil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 1-ciclopropil-1H-pirazol-4-amina en el ejemplo 129.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,15-7,90(m, 1H), 7,62-7,55(m, 1H), 6,90-6,38(m, 1H), 6,20-5,90(m, 1H), 5,80-5,30(m, 1H), 4,80-4,35(m, 3H), 4,20-4,07(m, 2H), 3,40-3,20(m, 1H), 3,10-2,70(m, 1H), 2,54-2,40(m, 3H), 2,20-2,10(m, 1H), 1,80-1,70(m, 1H), 1,50-1,38(m, 4H), 1,10-0,98(m, 3H).

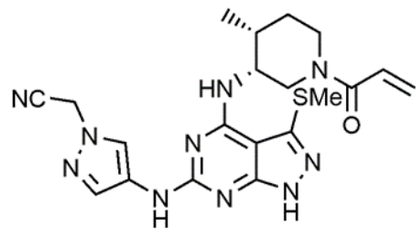
Ejemplo 133: Preparación de 1-((3R,4R)-3-((6-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-3-(metiltio)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (5,2 mg, rendimiento: 21,6%) de la misma manera que en el ejemplo 129, excepto porque se usó (3R,4R)-3-amino-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, y 1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-amina en lugar de 1-ciclopropil-1H-pirazol-4-amina en el ejemplo 129.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,10-8,00(m, 1H), 7,70-7,62(m, 1H), 6,90-6,35(m, 1H), 6,30-5,90(m, 2H), 5,80-5,30(m, 1H), 4,75-4,35(m, 5H), 4,20-3,30(m, 1H), 3,10-2,80(m, 1H), 2,50-2,40(m, 3H), 2,20-2,10(m, 1H), 1,80-1,40(m, 2H), 1,10-1,00(m, 3H).

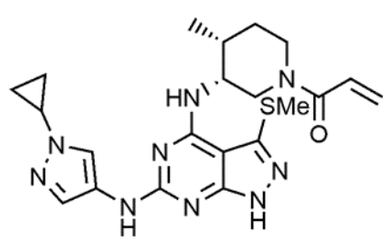
Ejemplo 134: Preparación de 2-(4-((4-(((3R,4R)-1-acriloil-4-metilpiperidin-3-il)amino)-3-(metiltio)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetonitrilo



Se preparó un compuesto del título (10,3 mg, rendimiento: 45,5%) de la misma manera que en el ejemplo 129, excepto porque se usó (3R,4R)-3-amino-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, y 2-(4-amino-1H-pirazol-1-il)acetonitrilo en lugar de 1-ciclopropil-1H-pirazol-4-amina en el ejemplo 129.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,20-8,10(m, 1H), 7,72-7,62(m, 1H), 6,90-6,35(m, 1H), 6,20-5,90(m, 1H), 5,80-5,35(m, 1H), 5,28(s, 2H), 4,80-4,35(m, 3H), 4,20-3,30(m, 1H), 3,13-2,75(m, 1H), 2,50-2,40(m, 3H), 2,25-2,18(m, 1H), 1,80-1,40(m, 2H), 1,20-1,10(m, 3H).

Ejemplo 135: Preparación de 1-((3R,4R)-3-((6-((1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)amino)-3-(metiltio)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

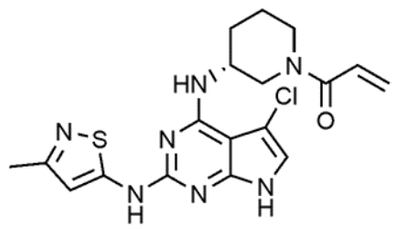


Se preparó un compuesto del título (5,2 mg, rendimiento: 21,6%) de la misma manera que en el ejemplo 129, excepto porque se usó (3R,4R)-3-amino-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en el ejemplo 129.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,10-7,90(m, 1H), 7,60-7,50(m, 1H), 6,90-6,35(m, 1H), 6,20-5,95(m, 1H), 5,80-5,35(m, 1H), 4,80-4,10(m, 3H), 3,60-3,50(m, 1H), 3,40-2,75(m, 2H), 2,50-2,40(m, 3H), 2,25-2,18(m, 1H),

1,80-1,40(m, 2H), 1,10-1,00(m, 7H).

Ejemplo 136: Preparación de 3-((3S,4R)-3-((3-cloro-6-(1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-4-fluoropiperidin-1-il)-3-oxopropenonitrilo



Etapa 1: Preparación de 2,4,5-tricloro-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

Se disolvieron 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (5,0 g, 26,6 mmol) y N-clorosuccinimida (5,3 g, 39,9 mmol) en N,N-dimetilformamida (50,0 ml) y después se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se aisló la fase orgánica, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (5,5 g, rendimiento: 93,4%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,54(s, 1H).

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

Tras disolver 2,4,5-tricloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (2,2 g, 9,9 mmol) en N,N-dimetilformamida, se añadió hidruro de sodio (262,0 mg, 10,9 mmol) gota a gota a la misma a 0ºC. Tras agitar durante 30 minutos, se añadió (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (1,7 ml, 9,89 mmol) gota a gota y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas y 30 minutos. Después, se aisló la fase orgánica, se trató con sulfato de sodio, se filtró y después se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (2,0 g, rendimiento: 58,3%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,74(s, 1H), 5,60-5,59(m, 2H), 3,59-3,58(m, 2H), 0,91-0,89(m, 2H), 0,01(m, 9H).

Etapa 3: Preparación de (R)-3-((2,5-dicloro-7-((2-(trimetilsilil)etoxi) metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se disolvieron (R)-3-((2,5-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,0 g, 5,7 mmol), (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,4 g, 3,97 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,5 ml, 5,96 mmol) en etanol (30,0 ml) y después se agitó a 105ºC durante 7 horas. Posteriormente, se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (2,2 g, rendimiento: 74,4%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,24(s, 1H), 5,48-5,43(m, 2H), 4,30-4,10(m, 1H), 3,80-3,50(m, 5H), 2,08-1,90(m, 1H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,79-1,70 (m, 1H), 1,69-1,60(m, 1H), 1,57-1,01(m, 10H), 0,90-0,81(m, 2H), 0,01(m, 9H).

Etapa 4: Preparación de (R)-3-((5-cloro-2-((3-metilisotiazol-5-il)amino)-7-((2-(trimetil-silil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se disolvieron (R)-3-((2,5-dicloro-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (200,0 mg, 0,39 mmol), 3-metilisotiazol-5-amina (39,8 mg, 0,35 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (18,0 mg, 0,002 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (18,5 mg, 0,39 eq.) y carbonato de potasio (118,0 mg, 0,86 eq.) en t-butanol y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 45 minutos, seguido por agitación a 105ºC durante 24 horas. Después, se filtró la disolución de reacción a través de Celite mientras se disolvía en metanol y después se aisló mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (120,0 mg, rendimiento: 52,0%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,00(s, 1H), 6,56(s, 1H), 6,52-6,48(m, 2H), 4,55-4,20(m, 1H), 4,08-3,85(m, 1H), 3,70-3,50(m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,10-

2,00(m, 2H), 1,98-1,55 (m, 3H), 1,50-1,10 (m, 9H), 0,91-0,83(m, 2H), 0,01(m, 9H).

Etapa 5: Preparación de (R)-5-cloro-N2-(3-metilisotiazol-5-il)-N4-(piperidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina

Tras disolver (R)-3-((5-cloro-2-((3-metilisotiazol-5-il)amino)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (567,0 mg, 1,76 mmol) en diclorometano, se añadió ácido trifluoroacético (1,5 ml) gota a gota al mismo y se agitó la mezcla a 60ºC durante 12 horas. Tras identificarse mediante CCF la desaparición del material de partida, se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo y H_2O. Se secó la fase orgánica con sulfato de sodio y después se concentró a presión reducida para obtener un compuesto del título (100,0 mg, rendimiento: 29,0%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,05-6,92(m, 1H), 6,60-6,50(m, 1H), 4,40-4,20(m, 1H), 3,33-3,25(m, 1H), 2,98-2,90(m, 1H), 2,70-2,55 (m, 1H), 2,40-2,30 (m, 3H), 2,10-2,00(m, 1H), 1,90-1,72(m, 2H), 1,71-1,54(m, 2H).

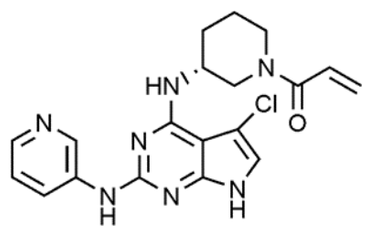
Etapa 6: Preparación de (R)-1-(3-((5-cloro-2-((3-metilisotiazol-5-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin -4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

Tras disolver (R)-5-cloro-N2-(3-metilisotiazol-5-il)-N4-(piperidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina (40,0 mg, 0,11 mmol) en una disolución mixta 20:3 de tetrahidrofurano:H_2O, se añadió bicarbonato de sodio (27,7 mg, 0,33 eq.) a la misma a 0ºC y después se agitó durante 15 minutos. Se añadió cloruro de acriloílo (8,9 µl, 0,11 eq.) a la mezcla de reacción y después se agitó a 0ºC durante 15 minutos. Se aisló la fase orgánica, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del

título (4,2 mg, rendimiento del 9,2%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 6,88-6,50(m, 3H), 6,35-6,02(m, 1H), 5,80-5,45(m, 1H), 4,60-4,50(m, 1H), 3,90-3,75(m, 2H), 3,65-3,50(m, 1H), 2,3 (s, 3H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,99-1,60(m, 4H).

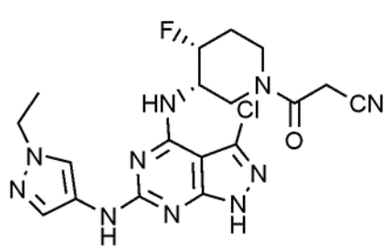
Ejemplo 137: Preparación de (R)-1-(3-((5-cloro-2-(piridin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (33,1 mg, rendimiento: 23,5%) de la misma manera que en el ejemplo 136, excepto porque se usó piridin-3-amina en lugar de 3-metilisotiazol-5-amina en el ejemplo 136.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,95-8,88(m, 1H), 8,35-8,23(m, 1H), 8,10-8,00(m, 1H), 7,38-7,27(m, 1H), 7,02-6,50(m, 2H), 6,30-6,00(m, 1H), 5,80-5,40(m, 1H), 4,70-4,55(m, 1H), 4,40-4,27(m, 1H), 3,90-3,40(m, 3H), 2,15-1,55(m, 4H).

Ejemplo 138: Preparación de 3-((3S,4R)-3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-fluoropiperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo



Etapa 1: Preparación de 3,4,6-tricloro-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidina

Se disolvieron 4,6-dicloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (5,0 g, 26,5 mmol) y N-clorosuccinimida (5,3 g, 39,7 mmol) en N,N-dimetilformamida (50,0

ml) y después se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se aisló la fase orgánica, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (3,3 g, rendimiento del 56,0%).

^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,07(s, 1H), 7,94(s, 1H).

Etapa 2: Preparación de (3S,4R)-3-((3,6-dicloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Tras disolver 3,4,6-tricloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (350,0 mg, 1,5 mmol) en etanol (50 ml), se añadieron N,N-diisopropiletilamina (391,8 µl, 2,3 mmol) y (3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (490,9 mg, 2,3 mmol) a la misma. Se agitó la mezcla de reacción a 110ºC durante 12 horas. Se aisló la fase orgánica, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (350,0 mg, rendimiento: 57,7%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 5,10-5,00(m, 1H), 4,58-4,50(m, 1H), 3,85-3,80(m, 1H), 3,26-3,16(m, 3H), 2,10-1,89(m, 2H), 1,46(s, 9H).

Etapa 3: Preparación de (3S,4R)-3-(3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato

Se disolvieron (3S,4R)-3-((3,6-dicloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (150,0 mg, 0,4 mmol) y 1-etil-1H-pirazol-4-amina (31,6 mg, 0,3 mmol) en 2-butanol (3,0 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (26,2 µl, 0,3 mmol) a la mezcla de reacción, seguido por hacer reaccionar a 120ºC durante 5 horas y después se concentró el disolvente. Se neutralizó esta mezcla de reacción añadiendo disolución de amoniaco 7 N disuelta en metanol. Se aisló el residuo mediante

cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (49,8 mg, rendimiento: 36,8%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,97(s, 1H) 7,56(s, 1H), 5,10-5,00(m, 1H), 4,55-4,35(m, 1H), 4,16-4,09(m, 2H), 3,90-3,50(m, 2H), 3,16-2,95(m, 1H), 2,20-1,85(m, 3H), 1,46-1,22(m, 12H).

Etapa 4: Preparación de clorhidrato de 3-cloro-N6-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-N4-((3S,4R)-4-fluoropiperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-4,6-diamina

A (3S,4R)-3-(3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato (45,0 mg, 0,09 mmol) se le añadió disolución de ácido clorhídrico 6 N (2,0 ml, exceso) disuelta en metanol. Tras agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se concentró la mezcla de reacción y se llevó a cabo la reacción posterior sin aislamiento.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,97(s, 1H) 7,56(s, 1H), 5,10-5,00(m, 1H), 4,55-4,35(m, 1H), 4,16-4,09(m, 2H), 3,90-3,50(m, 2H), 3,16-2,95(m, 1H), 2,20-1,85(m, 3H), 1,46-1,39(m, 3H).

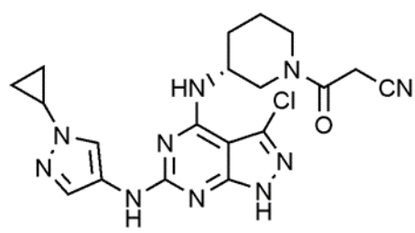
Etapa 5: Preparación de 3-((3S,4R)-3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-fluoropiperidin-1-il)-3-oxopropenonitrilo

Tras disolver ácido 2-cianoacético (20,9 mg, 0,2 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml), se añadieron hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (93,5 mg, 0,3 mmol), N,N-diisopropiletilamina (51,6 µl, 0,6 mmol) y clorhidrato de 3-cloro-N6-(1-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6-diamina (85,3 mg, 0,2 mmol) al mismo. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 24 horas. Se aisló la fase orgánica, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y

después se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (60,0 mg, rendimiento: 65,5%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,95(s, 1H), 7,61(s, 1H), 5,07-5,05(m, 1H), 4,49-4,37(m, 1H), 4,17-4,13(m, 2H), 3,59-3,40(m, 2H), 3,16-2,94(m, 1H), 2,80(s, 2H), 2,25-2,15(m, 1H), 2,10-1,90(m, 2H), 1,46-1,43(m, 3H).

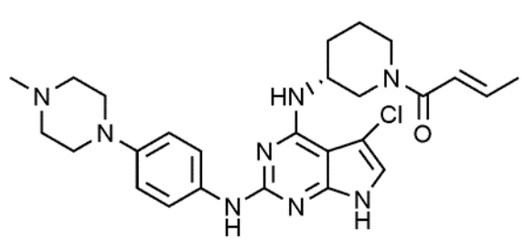
Ejemplo 139: Preparación de (R)-3-(3-((3-cloro-6-((1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo



Se preparó un compuesto del título (7,9 mg, rendimiento: 35,7%) de la misma manera que en el ejemplo 138, excepto porque se usó (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, y 1-ciclopropil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 1-etil-1H-pirazol-4-amina en el ejemplo 138.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,00 (s, 1H), 7,58-7,54 (m, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,50-4,00 (m, 3H), 3,64-3,59 (m, 2H), 3,19-3,14 (m, 2H), 2,20-2,01 (m, 2H), 1,91-1,80 (m, 3H), 1,72-7,60 (m, 3H).

Ejemplo 140: Preparación de (R,E)-1-(3-((5-cloro-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)but-2-en-1-ona

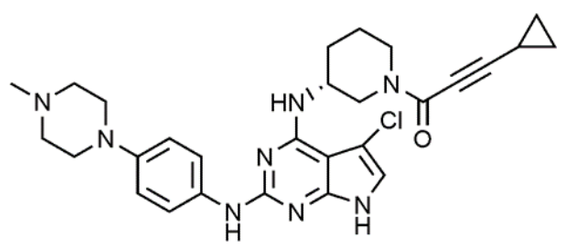


Se preparó un compuesto del título (11,6 mg, rendimiento: 45,7%) de

la misma manera que en el ejemplo 138, excepto porque se usó 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina en lugar de 4,6-dicloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina, (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en lugar de 1-etil-1H-pirazol-4-amina, y ácido (E)-but-2-enoico en lugar de ácido 2-cianoacético en el ejemplo 138.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,65-7,50(m, 2H), 6,90-6,80(m, 2H), 6,78-6,70(m, 1H), 6,65-6,45(m, 1H), 6,20-6,10(m, 1H), 4,40-4,20(m, 1H), 3,85-3,40(m, 3H), 3,20-3,05(m, 4H), 2,70-2,55(m, 4H), 2,35(s, 3H), 2,10-1,50(m, 8H).

Ejemplo 141: Preparación de (R)-1-(3-((5-cloro-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-3-ciclopropilprop-2-in-1-ona

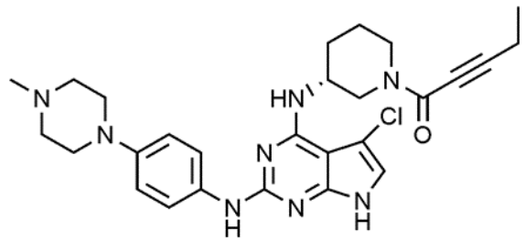


Se preparó un compuesto del título (7,8 mg, rendimiento: 29,3%) de la misma manera que en el ejemplo 138, excepto porque se usó 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina en lugar de 4,6-dicloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina, (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en lugar de 1-etil-1H-pirazol-4-amina, y ácido 3-ciclopropilpropiólico en lugar de ácido 2-cianoacético en el ejemplo 138.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,60-7,50(m, 2H), 7,00-6,90(m, 2H), 6,80-6,70(m, 1H), 4,40-4,20(m, 2H), 4,10-3,80(m, 2H), 3,60-3,35(m, 1H), 3,20-3,10(m, 4H), 2,70-2,60(m, 4H), 2,36(s, 3H), 2,10-1,50(m, 4H), 1,15-0,40(m, 5H).

Ejemplo 142: Preparación de (R)-1-(3-((5-cloro-2-((4-(4-

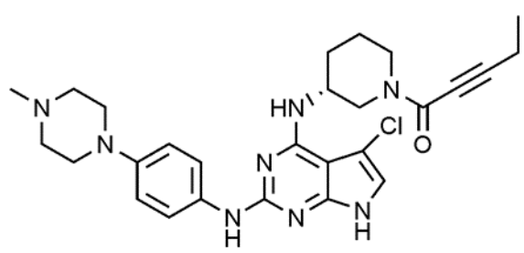
metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino) piperidin-1-il)pent-2-in-1-ona



Se preparó un compuesto del título (7,5 mg, rendimiento: 28,9%) de la misma manera que en el ejemplo 138, excepto porque se usó 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina en lugar de 4,6-dicloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina, (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en lugar de 1-etil-1H-pirazol-4-amina, y ácido pent-2-inoico en lugar de ácido 2-cianoacético en el ejemplo 138.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,60-7,50(m, 2H), 6,97-6,90(m, 2H), 6,80-6,70(m, 1H), 4,40-3,80(m, 4H), 3,60-3,40(m, 1H), 3,20-3,10(m, 4H), 2,70-2,60(m, 4H), 2,30(s, 3H), 2,12-1,45(m, 6H), 1,25-0,80(m, 3H).

Ejemplo 143: Preparación de (R)-1-(3-((5-cloro-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino) piperidin-1-il)but-2-in-1-ona

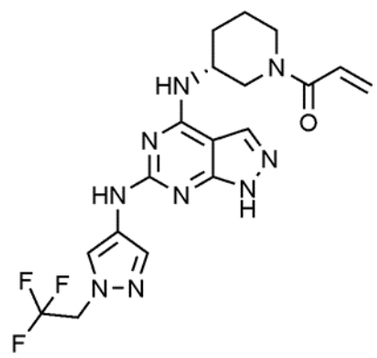


Se preparó un compuesto del título (6,2 mg, rendimiento: 24,3%) de la misma manera que en el ejemplo 138, excepto porque se usó 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina en lugar de 4,6-dicloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina, (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en lugar de 1-etil-1H-pirazol-4-amina, y ácido but-2-inoico en lugar de ácido 2-

cianoacético en el ejemplo 138.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,60-7,50(m, 2H), 7,00-6,90(m, 2H), 6,78-6,70(m, 1H), 4,40-3,70(m, 4H), 3,60-3,40(m, 1H), 3,20-3,10(m, 4H), 2,70-2,60(m, 4H), 2,37(s, 3H), 2,15-1,55(m, 7H).

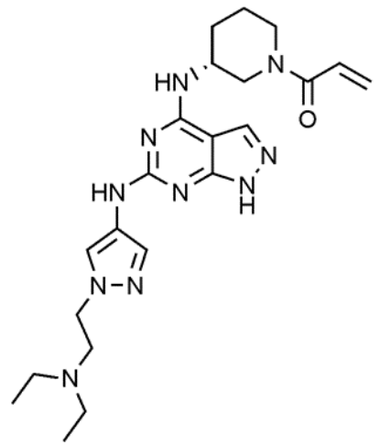
Ejemplo 144: Preparación de (R)-1-(3-((6-((1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (5,3 mg, rendimiento: 24,5%) de la misma manera que en el ejemplo 30, excepto porque se usó 1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 30.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,20-8,01 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,69-7,60 (m, 1H), 6,86-6,80 (m, 1H), 6,28-6,07 (m, 1H), 5,80-5,51 (m, 1H), 4,27-4,02 (m, 4H), 3,50-3,16 (m, 1H), 2,67-2,15 (m, 2H), 1,97-1,92 (m, 1H), 1,79-1,72 (m,1 H), 1,61-1,60 (m, 1H), 1,31-1,27 (m, 1H).

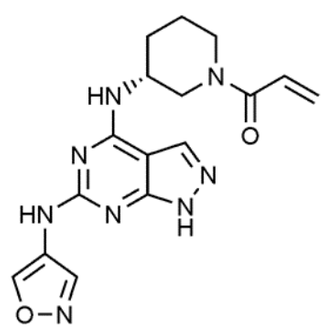
Ejemplo 145: Preparación de (R)-1-(3-((6-((1-(2-(dietilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (4,9 mg, rendimiento: 21,7%) de la misma manera que en el ejemplo 30, excepto porque se usó 1-(2-(dietilamino)etil)-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 30.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,03-7,99(m, 2H), 7,61-7,60(m, 1H), 6,85-6,58(m, 1H), 6,26-6,07(m, 1H), 5,79-5,54(m, 1H), 4,25-4,20(m, 3H), 4,08-4,05(m, 2H), 3,27-3,17(m, 1H), 3,06-2,99(m, 2H), 2,72-2,66(m, 4H), 2,20-2,15(m, 2H), 2,03-1,95(m, 1H), 1,80-1,66(m,2H), 1,10(t, 6H).

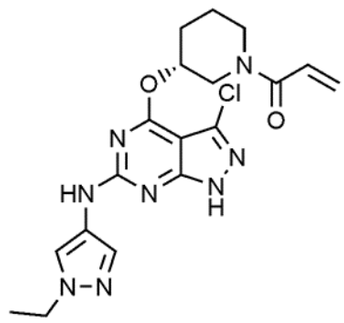
Ejemplo 146: Preparación de (R)-1-(3-((6-(isoxazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (7,1 mg, rendimiento: 39,9%) de la misma manera que en el ejemplo 30, excepto porque se usó isoxazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 9,07(s, 1H), 8,51-8,50(m, 1H), 7,94-7,92(m, 1H), 6,85-6,55(m, 1H), 6,27-6,09(m, 1H), 5,79-5,56(m, 1H), 4,27-4,04(m, 3H), 3,48-3,20(m, 2H), 2,20-2,16(m, 2H), 1,80-1,61(m, 2H).

Ejemplo 147: Preparación de (R)-1-(3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Preparación de 3,4,6-tricloro-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidina

Se disolvieron 4,6-dicloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (2,5 g, 13,3 mmol) y N-clorosuccinimida (2,7 g, 19,9 mmol) en N,N-dimetilformamida (30,0 ml) y después se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se aisló la fase orgánica, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (1,6 g, rendimiento: 56,0%).

Etapa 2: Preparación de 3,4,6-tricloro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi) metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

Se disolvió 3,4,6-tricloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (1,3 g, 5,8 mmol) en N,N-dimetilformamida (10,0 ml), a la que se añadió hidruro de sodio (207,1 mg, 8,6 eq.) y después se agitó durante 30 minutos. A esta mezcla de reacción se le añadió (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (840,0 µl, 5,8 mmol), seguido por hacer reaccionar a temperatura ambiente durante 3 horas, a lo que se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica aislada sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo obtenido mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (1,6 g, rendimiento: 81,0%).

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5,69(s, 2H), 3,66(t, 2H), 0,92(t, 2H), -

0,05(s, 9H).

Etapa 3: Preparación de (R)-3-((3,6-dicloro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi) metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se disolvió (R)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (800,0 mg, 2,26 mmol) en tetrahidrofurano (10,0 ml) y después se enfrió hasta 0ºC en un baño con hielo. Se añadió hidruro de sodio (303,2 mg, 4,52 mmol) a la mezcla de reacción y después se agitó durante 30 minutos. Posteriormente, se añadió 3,4,6-tricloro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (1,3 g, 2,0 eq.) y después se agitó durante 2 horas, a lo que se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica aislada sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo obtenido mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (1,3 g, rendimiento: 67,7%).

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5,64(s, 2H), 5,47-5,35(m, 1H), 4,02-4,00(m, 1H), 3,77-3,74(m, 2H), 3,64(t, 2H), 3,51-3,40(m, 1H), 3,21(s, 1H), 2,02-1,98(m, 2H), 1,61(s, 1H), 1,44-1,21(m, 10H), 0,92(t, 2H), -0,05(s, 9H).

Etapa 4: Preparación de (R)-3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il) oxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Tras disolver (R)-3-((3,6-dicloro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (250,0 mg, 0,48 mmol) en *terc*-butanol (3,0 ml), se añadieron 1-etil-1H-pirazol-4-amina (64. mg, 0,53 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (44,9 mg, 0,024 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2’,4’,6’-triisopropilbifenilo (23,8 mg, 0,048 mmol) y carbonato de potasio (135,4 mg, 0,96 mmol) al mismo y después se hizo reaccionar a 110ºC durante 12 horas, a lo que se añadió agua y se extrajo

con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica aislada sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo obtenido mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (182,0 mg, rendimiento: 62,5%).

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,54(s, 1H), 7,30-7,06(m, 1H), 5,54(s, 1H), 5,21(s, 1H), 4,17-4,12(m, 2H), 3,98-3,68(m 2H), 3,64(t, 2H), 3,46-3,45(m, 1H), 3,21-3,20(m, 1H), 2,12-1,96(m, 3H), 1,60-1,22(m, 13H), 0,92(t, 2H), -0,05(s, 9H).

Etapa 5: Preparación de (R)-3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Tras disolver (R)-3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (182,0 mg, 0,30 mmol) en tetrahidrofurano (2,0 ml), se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (2,0 ml, cantidad en exceso) al mismo y después se agitó durante 20 horas. Después se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica aislada sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo obtenido mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (126,0 mg, rendimiento: 87,5%).

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,56 (s, 1H), 7,29-7,05(m, 1H), 5,19(s, 1H), 3,95-3,65(m 2H), 3,64(t, 2H), 3,46-3,45(m, 1H), 3,23-3,20(m, 1H), 2,10-1,94(m, 3H), 1,59-1,20(m, 13H).

Etapa 6: Preparación de clorhidrato de (R)-3-cloro-N-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-4-(piperidin-3-iloxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-amina

Se disolvió (R)-3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (126,0 mg, 0,27

mmol) en 1,4-dioxano (0,5 ml), seguido por la adición de HCl 4 N en dioxano (3,0 ml, cantidad en exceso). Después se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró el producto de reacción para obtener un compuesto del título (98,1 mg, rendimiento: 100%).

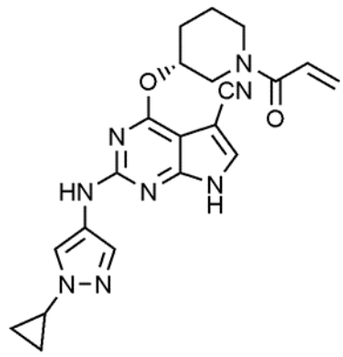
^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,58 (s, 1H), 7,25-7,06(m, 1H), 5,24(s, 1H), 3,94-3,64(m, 5H), 3,50-3,45(m, 1H), 3,25-3,20(m, 1H), 2,12-1,96(m, 3H), 1,60-1,22(m, 4H).

Etapa 7: Preparación de (R)-1-(3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

Tras disolver clorhidrato de (R)-3-cloro-N-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-4-(piperidin-3-iloxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-amina (30,0 mg, 0,07 mmol) en THF:H_2O = 3:1 (1,0/0,3 ml), se añadió bicarbonato de sodio (20,7 mg, 0,22 mmol) al mismo a -20ºC y después se agitó durante 30 minutos. Se añadió cloruro de acriloílo (8,0 µl, 0,8 mmol) a la mezcla de reacción, seguido por agitación a -20ºC durante 1 hora, a lo que se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica aislada sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo obtenido mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (4,9 mg, rendimiento: 15,3%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,05(s, 1H), 7,62(s, 1H), 6,85-6,55(m, 1H), 6,17-6,04(m, 1H), 6,01-5,72(m, 1H), 5,61-5,44(m, 2H), 4,30-4,28(m, 1H), 4,17-4,13(m,2H), 3,75-3,68(m, 2H), 2,09-2,01(m, 3H), 1,67-1,65(m, 1H), 1,47-1,44(m, 3H).

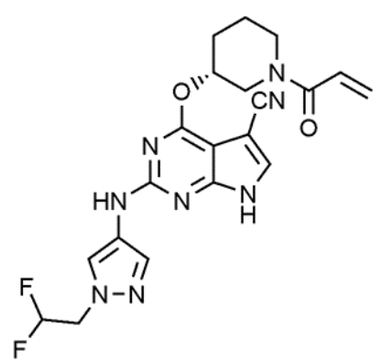
Ejemplo 148: Preparación de (R)-4-((1-acriloilpiperidin-3-il)oxi)-2-((1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo



Se preparó un compuesto del título (7,8 mg, rendimiento: 37,5%) de la misma manera que en el ejemplo 147, excepto porque se usó 1-ciclopropil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 1-etil-1H-pirazol-4-amina, y 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo en lugar de 3,4,6-tricloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina en el ejemplo 147.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,02-8,01(m, 1H), 7,58-7,55(m, 1H), 6,80-6,40(m, 1H), 6,13-5,92(m, 1H), 5,72-5,36(m, 2H), 4,70-4,10(m, 2H), 3,73-3,57(m, 3H), 2,13-2,07(m, 3H), 1,66-1,65(m, 1H), 1,09-1,01(m, 4H).

Ejemplo 149: Preparación de (R)-4-((1-acriloilpiperidin-3-il)oxi)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo

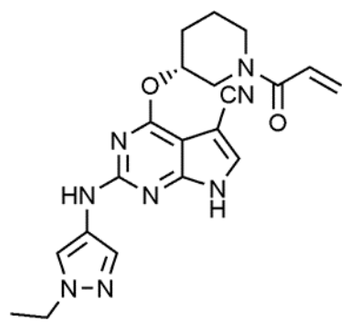


Se preparó un compuesto del título (9,0 mg, rendimiento: 40,5%) de la misma manera que en el ejemplo 147, excepto porque se usó 1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-amina en lugar de 1-etil-1H-pirazol-4-amina en el ejemplo 147, y 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo en lugar de 3,4,6-tricloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina en la etapa 2.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,06(s, 1H), 7,67-7,58(m, 2H), 6,80-

6,39(m, 1H), 6,14-6,11(m, 1H), 5,94-5,40(m, 1H), 5,37-5,35(m, 1H), 4,53-4,47(m, 2H), 4,23-4,17(m, 1H), 3,78-3,55(m, 2H), 3,30-3,23(m,2H), 2,11-2,00(m, 3H), 1,65-1,64(m, 1H).

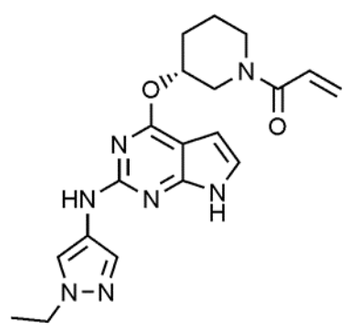
Ejemplo 150: Preparación de (R)-4-((1-acriloilpiperidin-3-il)oxi)-2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo



Se preparó un compuesto del título (4,3 mg, rendimiento: 21,1%) de la misma manera que en el ejemplo 147, excepto porque se usó 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo en lugar de 3,4,6-tricloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina en el ejemplo 147.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,98(s, 1H), 7,60-7,57(m, 2H), 6,81-6,41(m, 1H), 6,13-5,92(m, 1H), 5,72-5,39(m, 2H), 4,25-4,09(m, 4H), 3,85-3,55(m, 3H), 2,20-2,00(m, 3H), 1,66-1,65(m, 1H), 1,46-1,44(m, 3H).

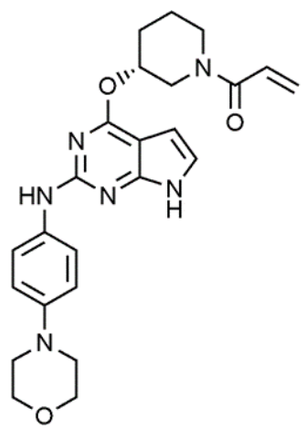
Ejemplo 151: Preparación de (R)-1-(3-((2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (5,9 mg, rendimiento: 30,9%) de la misma manera que en el ejemplo 147, excepto porque se usó 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina en lugar de 3,4,6-tricloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina en el ejemplo 147.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,98-7,96(m, 1H), 7,57-7,55(m, 1H), 6,84-6,50(m, 2H), 6,25-6,05(m, 2H), 5,70-5,47(m, 2H), 4,16-4,12(m, 4H), 3,77-3,59(m ,2H), 2,03-1,92(m, 3H), 1,66-1,64(m, 1H), 1,47-1,44(m,3H).

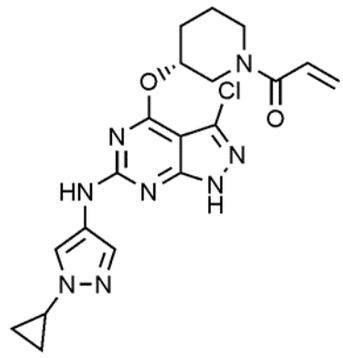
Ejemplo 152: Preparación de (R)-1-(3-((2-((4-morfolinofenil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (7,2 mg, rendimiento: 32,3%) de la misma manera que en el ejemplo 147, excepto porque se usó 4-morfolinoanilina en lugar de 1-etil-1H-pirazol-4-amina, y 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina en lugar de 3,4,6-tricloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina en el ejemplo 147.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,57-7,55(m, 2H), 6,93-6,91(m, 2H), 6,84-6,83(m, 1H), 6,26-6,03(m, 2H), 6,00-5,75(m, 1H), 5,61-5,44(m, 1H), 5,35-5,34(m, 1H), 4,08-4,05(m, 2H), 3,83-3,81(m, 4H), 3,75-3,72(m, 2H), 3,05-3,04(m, 4H), 2,07-1,94(m, 3H), 1,70-1,60(m, 1H).

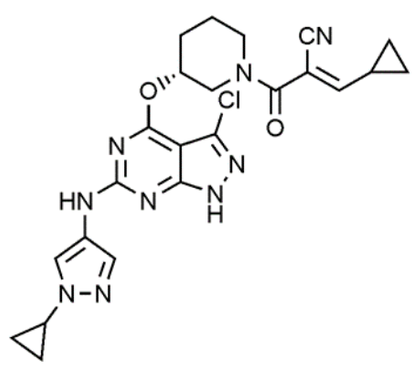
Ejemplo 153: Preparación de (R)-1-(3-((3-cloro-6-((1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-il) prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (7,5 mg, rendimiento: 35,2%) de la misma manera que en el ejemplo 147, excepto porque se usó 1-ciclopropil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 1-etil-1H-pirazol-4-amina en el ejemplo 147.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,01(s, 1H), 7,58-7,57(m, 1H), 7,80-7,50(m, 1H), 6,17-6,01(m, 2H), 5,74-5,58(m, 1H), 4,32-4,29(m, 2H), 3,69-3,58(m, 3H), 2,07-1,99(m, 3H), 1,66-1,64(m, 1H), 1,09-1,00(m, 4H).

Ejemplo 154: Preparación de (R,E)-2-(3-((3-cloro-6-((1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo



Etapa 1: Preparación de clorhidrato de (R)-3-cloro-N-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-4-(piperidin-3-iloxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-amina

Se preparó un compuesto del título (102,5 mg, rendimiento: 45,8%) de la misma manera que en el ejemplo 147, excepto porque se usó 1-ciclopropil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 1-etil-1H-pirazol-4-amina en el ejemplo 147.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,25(s, 1H), 7,88(s, 1H), 5,61(s, 1H),

3,73-3,71(m, 2H), 3,68-3,58(m, 1H), 3,52-3,49(m, 2H), 3,24-3,18(m, 1H), 2,26-2,19(m, 1H), 1,96-1,93(m, 1H), 1,19-1,13(m, 4H).

Etapa 2: Preparación de (R)-1-(3-((3-cloro-6-((1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

Tras disolver clorhidrato de (R)-3-cloro-N-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-4-(piperidin-3-iloxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-amina (85,3 mg, 0,24 mmol) y ácido 2-cianoacético (20,0 mg, 0,24 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml), se añadió hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (112,2 mg, 0,36 mmol) a los mismos. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 24 horas y después se aisló la fase orgánica, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (72,0 mg, rendimiento del 65,5%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,21(s, 1H), 7,84(s, 1H), 5,60(s, 1H), 3,73-3,71(m, 2H), 3,68-3,58(m, 1H), 3,51-3,48(m, 2H), 3,31(s, 2H), 3,23-3,15(m, 1H), 2,24-2,18(m, 1H), 1,94-1,90(m, 1H), 1,15-1,10(m 4H).

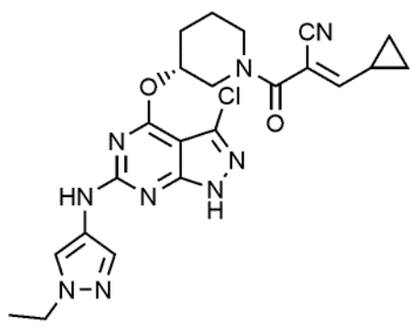
Etapa 3: Preparación de (R,E)-2-(3-((3-cloro-6-((1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo

Tras disolver (R)-1-(3-((3-cloro-6-((1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (50,0 mg, 0,12 mmol) en metanol, se añadieron piperidina (23,0 µl, 0,23 mmol) y ciclopropanocarbaldehído (13,2 µl, 0,18 mmol) a la misma. Tras agitar a temperatura ambiente durante 5 horas, se aisló la fase orgánica, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. Se

aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (9,6 mg , rendimiento del 33,2%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,07(s, 1H), 7,60(s, 1H), 6,27-6,24(m, 1H), 5,48(s, 1H), 4,57(s, 2H), 3,61-3,51(m, 2H), 2,12-2,01(m, 3H), 1,76-1,70(m, 3H), 1,13-1,03(m, 6H), 0,99-0,89(m, 3H).

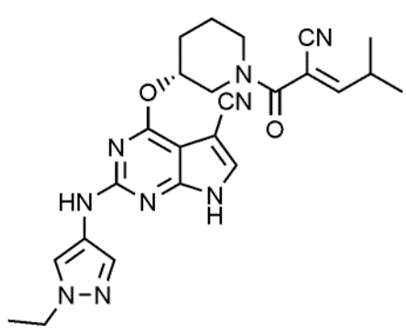
Ejemplo 155: Preparación de (R,E)-2-(3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo



Se preparó un compuesto del título (11,2 mg, rendimiento: 46,3%) de la misma manera que en el ejemplo 154, excepto porque se usó 1-etil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 1-ciclopropil-1H-pirazol-4-amina en el ejemplo 154.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,03(s, 1H), 7,62(s, 1H), 6,27-6,25(m, 1H), 5,49(s, 1H), 4,63-4,41(m, 2H), 3,65-3,45(m, 2H), 2,13-2,03(m, 4H), 1,69-1,59 (m, 3H), 1,32(s, 3H), 1,13-0,89(m, 4H).

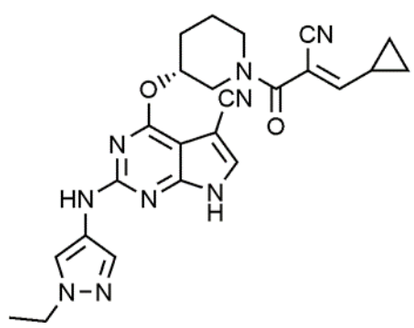
Ejemplo 156: Preparación de (R,E)-4-((1-(2-ciano-4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)oxi)-2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-5-carbonitrilo



Se preparó un compuesto del título (4,5 mg, rendimiento: 15,3%) de la misma manera que en el ejemplo 154, excepto porque se usó (R)-4-((1-(2-cianoacetil)piperidin-3-il)oxi)-2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo en lugar de (R,E)-2-(3-((3-cloro-6-((1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo, e isobutiraldehído en lugar de ciclopropanocarbaldehído en el ejemplo 154.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,97(s, 1H), 7,62-7,61(m, 2H), 6,92-6,52(m, 1H), 5,51(s, 1H), 4,50-3,90(m, 4H), 3,63-3,54(m, 1H), 3,02-2,81(m 1H), 2,55-2,03(m, 4H), 1,72-1,71(m, 1H), 1,45(t, 3H), 1,16-1,15(m, 3H), 0,89-0,88(m, 3H).

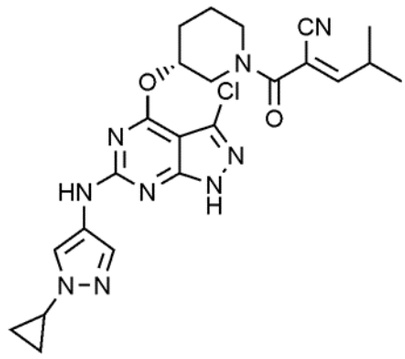
Ejemplo 157: Preparación de (R,E)-4-((1-(2-ciano-3-ciclopropilacriloil)piperidin-3-il)oxi)-2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo



Se preparó un compuesto del título (5,3 mg, rendimiento: 16,8%) de la misma manera que en el ejemplo 154, excepto porque se usó (R)-4-((1-(2-cianoacetil)piperidin-3-il)oxi)-2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo en lugar de ((R,E)-2-(3-((3-cloro-6-((1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo en el ejemplo 154.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,98(s, 1H), 7,60-7,59(m, 2H), 6,69-6,22(m, 1H), 5,49-5,45(m, 1H), 4,56-4,44(m, 1H), 4,37-4,00(m, 3H), 3,51-3,00(m, 2H), 2,15-2,13(m, 3H), 1,33-1,32(m, 1H), 1,50-1,54(m, 3H), 1,01-0,89(m, 5H).

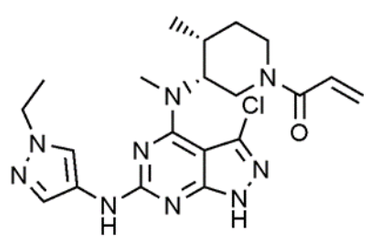
Ejemplo 158: Preparación de (R,E)-2-(3-((3-cloro-6-((1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo



Se preparó un compuesto del título (11,8 mg, rendimiento: 47,4%) de la misma manera que en el ejemplo 154, excepto porque se usó isobutiraldehído en lugar de ciclopropanocarbaldehído en el ejemplo 154.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,07(s, 1H), 7,58-7,57(m, 1H), 6,80-6,60(m, 1H), 5,54(s, 1H), 4,38-3,90(m, 2H), 3,61-3,45(m, 3H), 3,02-2,60(m, 1H), 2,13-2,03(m, 3H), 1,73-1,72(m, 1H), 1,15-1,13(m, 4H), 1,07-1,04(m, 6H).

Ejemplo 159: Preparación de (1-((3R,4R)-3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)(metil)amino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Preparación de 3,4,6-tricloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

Se disolvieron 4,6-dicloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (1,0 g, 5,3 mmol) y N-clorosuccinimida (1,0 g, 7,9 mmol) en N,N-dimetilformamida (15,0 ml) y después se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. Se añadió agua purificad hasta que se formaron cristales y después se agitó durante 10 minutos. Después, se añadió agua purificada hasta que se mostró una gran cantidad de cristales, seguido por filtrado mientras se lavaba con agua

purificada. Se disolvió el sólido filtrado en una cantidad en exceso de acetato de etilo y diclorometano, se trató con sulfato de sodio, se lavó con acetato de etilo y se filtró. Se concentró la fase orgánica a presión reducida para obtener un compuesto del título (1,1 g, rendimiento: 93,4%).

Etapa 2: Preparación de N-((3R,4R)-1-bencil-4-metilpiperidin-3-il)-3,6-dicloro-N-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina

Tras disolver clorhidrato de (3R,4R)-1-bencil-N,4-dimetilpiperidin-3-amina (195,5 mg, 0,6 mmol) en etanol (5,0 ml), se añadió N,N-diisopropiletilamina (350,8 µl, 2,0 mmol) gota a gota a la misma y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió 3,4,6-tricloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (50,0 mg, 0,4 mmol), se aumentó la temperatura hasta 100ºC y se llevó a cabo adicionalmente agitación durante 2 horas. Después de eso, se filtró la disolución a presión reducida, y se aisló el residuo obtenido mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (45,1 mg , rendimiento: 24,9%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,32-7,21(m, 5H), 5,11-5,07(m, 1H), 3,69(s, 3H), 3,52-3,48(m, 2H), 2,98-2,70(m, 2H), 2,62-2,59(m, 1H), 2,25-2,14(m, 2H), 1,73-1,72(m, 2H), 0,95-0,94(d, *J* = 5 Hz, 3H).

Etapa 3: Preparación de N4-((3R,4R)-1-bencil-4-metilpiperidin-3-il)-3-cloro-N6-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6-diamina

Se disolvieron N-((3R,4R)-1-bencil-4-metilpiperidin-3-il)-3,6-dicloro-N-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (54,5 mg, 0,1 mmol) y 1-etil-1H-pirazol-4-amina (11,5 mg, 0,1 mmol) en 2-butanol (2,0 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (9,5 µl, 0,1 mmol) a la mezcla de reacción, seguido por hacer reaccionar a 190ºC durante 15 horas y después se concentró el reactante. Se neutralizó la mezcla de reacción añadiendo disolución de amoniaco 7 N

disuelta en metanol y se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (10,4 mg, rendimiento: 16,1%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,91(s, 1H), 7,57(s, 1H), 7,35-7,21(m, 5H), 5,04-5,01(m, 1H), 4,16-4,11(m, 2H), 3,63(s, 3H), 3,54-3,50(m, 2H), 3,01-2,77(m, 2H), 2,68-2,59(m, 1H), 2,28-2,12(m, 2H), 1,76-1,74(m, 2H), 1,47-1,42(m, 3H), 0,95-0,94(d, *J* = 5 Hz, 3H).

Etapa 4: Preparación de 3-cloro-N6-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-N4-((3R,4R)-4-metilpiperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6-diamina

Se disolvió N4-((3R,4R)-1-bencil-4-metilpiperidin-3-il)-3-cloro-N6-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6-diamina (10,4 mg, 0,02 mmol) en metanol (1,0 ml), a lo que se añadió Pd/C (3,0 mg) y se añadió gas H_2. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas y se filtró a través de Celite. Se concentró el filtrado para obtener un compuesto del título (9,0 mg, rendimiento del 100%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,91(s, 1H), 7,57(s, 1H), 5,04-5,01(m, 1H), 4,49-4,41(m, 2H), 3,54(s, 3H), 3,12-2,72(m, 2H), 2,68-2,59(m, 1H), 2,20-2,01(m, 2H), 1,60-1,58(m, 2H), 1,48-1,43(m, 3H), 0,90-0,89 (d, *J* = 5 Hz, 3H).

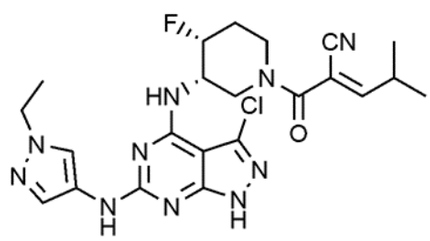
Etapa 5: Preparación de 1-((3R,4R)-3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-4-il)(metil)amino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

Se disolvió 3-cloro-N6-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-N4-((3R,4R)-4-metilpiperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6-diamina (9,0 mg, 0,02 mmol) en una disolución mixta 3:1 de tetrahidrofurano:H_2O (1,0 ml), se añadió bicarbonato de sodio (5,8 mg, 0,07 mmol) a la misma a 0ºC y después se agitó durante 10 minutos. Se añadió lentamente cloruro de acriloílo (1,9 µl, 0,02 mmol) gota a gota a la mezcla de reacción y después se agitó a 0ºC durante 10 minutos. Se aisló la fase orgánica, se trató con sulfato de

magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (4,7 mg, rendimiento: 45,9%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,91(s, 1H), 7,57(s, 1H), 6,88-6,78(m, 1H), 6,24-6,20(m, 1H), 5,78-5,71(m, 1H), 4,99-4,92(m, 1H), 4,24-4,21(m, 1H), 4,16-4,11(m, 2H), 3,92-3,87(m, 1H), 3,60-3,56(m, 1H), 3,37(s, 3H), 2,44-2,42(m, 1H), 2,20-2,19(m, 1H), 1,81-1,78(m, 2H), 1,46-1,44(m, 3H), 1,07-1,06(d, *J* = 5 Hz, 3H).

Ejemplo 160: Preparación de (E)-2-((3S,4R)-3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-fluoropiperidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo



Etapa 1: Preparación de 3,4,6-tricloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

Se disolvieron 4,6-dicloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (10,0 g, 53,0 mmol) y N-clorosuccinimida (10,6 g, 79,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (100,0 ml) y después se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se aisló la fase orgánica, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (6,6 g, rendimiento: 56,0%).

^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,07(s, 1H), 7,94(s, 1H).

Etapa 2: Preparación de (3S,4R)-3-((3,6-dicloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Tras disolver 3,4,6-tricloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (700,0 mg, 3,0 mmol) en etanol (100 ml), se añadieron N,N-diisopropiletilamina (783,6 µl, 4,6

mmol) y (3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (981,8 mg, 4,6 mmol) a la misma. Se agitó la mezcla de reacción a 110ºC durante 12 horas y después se aisló la fase orgánica, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (700,0 mg, rendimiento: 57,7%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 5,10-5,00(m, 1H), 4,58-4,50(m, 1H), 3,85-3,80(m, 1H), 3,26-3,16(m, 3H), 2,10-1,89(m, 2H), 1,46(s, 9H).

Etapa 3: Preparación de (3S,4R)-3-(3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato

Se disolvieron (3S,4R)-3-((3,6-dicloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato (300,0 mg, 0,8 mmol) y 1-etil-1H-pirazol-4-amina (63,2 mg, 0,6 mmol) en 2-butanol (6,0 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (52,4 µl, 0,6 mmol) a la mezcla de reacción, seguido por hacer reaccionar a 120ºC durante 5 horas y después se concentró el disolvente. Se neutralizó la mezcla de reacción añadiendo disolución de amoniaco 7 N disuelta en metanol y se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (99,6 mg, rendimiento: 36,8%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,97(s, 1H) 7,56(s, 1H), 5,10-5,00(m, 1H), 4,55-4,35(m, 1H), 4,16-4,09(m, 2H), 3,90-3,50(m, 2H), 3,16-2,95(m, 1H), 2,20-1,85(m, 3H), 1,46-1,22(m, 12H).

Etapa 4: Preparación de clorhidrato de 3-cloro-N6-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-N4-((3S,4R)-4-fluoropiperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-4,6-diamina

A (3S,4R)-3-(3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-

d]pirimidin-4-il)amino)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato (90,0 mg, 0,18 mmol) se le añadió disolución de ácido clorhídrico 6 N (4,0 ml, cantidad en exceso) disuelta en metanol. Tras agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se concentró la mezcla de reacción y se llevó a cabo la reacción posterior sin aislamiento.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,97(s, 1H) 7,56(s, 1H), 5,10-5,00(m, 1H), 4,55-4,35(m, 1H), 4,16-4,09(m, 2H), 3,90-3,50(m, 2H), 3,16-2,95(m, 1H), 2,20-1,85(m, 3H), 1,46-1,39(m, 3H).

Etapa 5: Preparación de 3-((3S,4R)-3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-fluoropiperidin-1-il)-3-oxopropenonitrilo

Tras disolver ácido 2-cianoacético (41,8 mg, 0,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (4,0 ml), se añadieron hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (187,0 mg, 0,6 mmol), N,N-diisopropiletilamina (103,2 µl, 1,2 mmol) y clorhidrato de 3-cloro-N6-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-N4-((3S,4R)-4-fluoropiperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6-diamina (170,6 mg, 0,4 mmol) al mismo. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 24 horas y después se aisló la fase orgánica, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (120,0 mg, rendimiento: 65,5%).

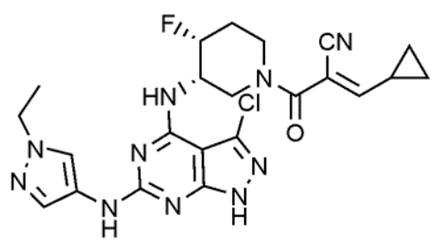
^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,95(s, 1H), 7,61(s, 1H), 5,07-5,05(m, 1H), 4,49-4,37(m, 1H), 4,17-4,13(m, 2H), 3,59-3,40(m, 2H), 3,16-2,94(m, 1H), 2,80(s, 2H), 2,25-2,15(m, 1H), 2,10-1,90(m, 2H), 1,46-1,43(m, 3H).

Etapa 6: Preparación de (E)-2-((3S,4R)-3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-fluoropiperidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo

Tras disolver 3-((3S,4R)-3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-fluoropiperidin-1-il)-3-oxopropenonitrilo (25,0 mg, 0,06 mmol) en metanol, se añadieron piperidina (11,1 µl, 0,08 mmol) e isobutilaldehído (67,7 mg, 0,08 mmol) al mismo. Tras agitar a temperatura ambiente durante 5 horas, se aisló la fase orgánica, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (4,8 mg, rendimiento: 17,1%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,98(s, 1H), 7,56(s, 1H), 6,71(d, 1H), 5,18-5,09(m, 1H), 4,82-4,60(m, 1H), 4,35-4,25(m, 1H) 4,16-4,12(m, 2H), 4,08-3,80(m, 1H), 3,70-3,50(m, 1H), 3,22-320(m, 1H), 2,85-2,65(m, 1H), 2,30-2,00(m, 1H), 1,89-1,74(m, 1H), 1,58-1,54(m, 3H), 1,19-1,13(m, 6H).

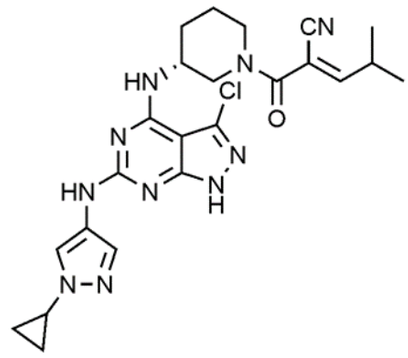
Ejemplo 161: Preparación de (E)-2-((3S,4R)-3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-fluoropiperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo



Se preparó un compuesto del título (3,6 mg, rendimiento: 12,9%) de la misma manera que en el ejemplo 160, excepto porque se usó ciclopropanocarbaldehído en lugar de isobutilaldehído en el ejemplo 160.

H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,01(s, 1H), 7,60(s, 1H), 6,70-6,55(m, 1H), 4,65-4,58(m, 1H), 4,16-4,11(m, 2H), 3,94-3,90(m, 1H), 3,51-3,44(m, 1H), 2,22-2,00(m, 2H), 1,89-1,58(m, 2H), 1,46-1,43(m, 3H). 1,28-1,18(m, 1H), 0,98-0,90(m, 4H).

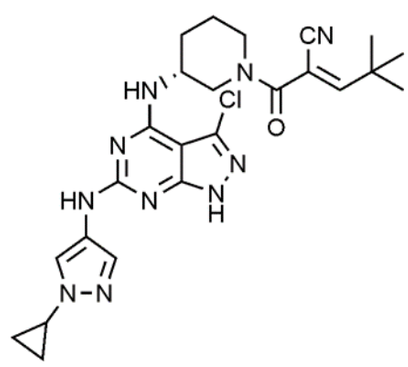
Ejemplo 162: Preparación de (R,E)-2-(3-((3-cloro-6-((1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo



Se preparó un compuesto del título (7,0 mg, rendimiento: 28,2%) de la misma manera que en el ejemplo 160, excepto porque se usó 1-ciclopropil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 1-etil-1H-pirazol-4-amina, y (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en el ejemplo 160.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,96(s, 1H), 7,54(s, 1H), 6,96-6,65(m, 1H), 3,64-3,60(m, 2H), 3,59-3,48(m, 1H), 2,20(s, 1H), 1,92(s, 1H), 1,91-1,88(m, 2H), 1,71-1,69(m, 2H), 1,606-1,59 (m, 2H), 1,65-1,05(m, 6H), 0,92-0,89(m, 4H).

Ejemplo 163: Preparación de (R,E)-2-(3-((3-cloro-6-((1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo

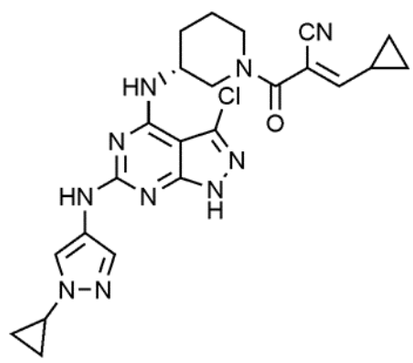


Se preparó un compuesto del título (9,7 mg, rendimiento: 38,1%) de la misma manera que en el ejemplo 160, excepto porque se usó (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, pivalaldehído en lugar de isobutiraldehído, y 1-ciclopropil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 1-etil-1H-

pirazol-4-amina en el ejemplo 160.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,98(s, 1H), 7,56(s, 1H), 6,92-6,62(m, 1H), 4,38(s, 1H), 3,61-3,55(m, 2H), 2,15(s, 1H), 2,19-1,99(m, 2H), 1,98-1,94(m, 1H), 1,89-1,82(m, 2H), 1,76-1,68(m, 1H), 1,39-1,31(m, 9H), 1,09-0,99(m, 4H).

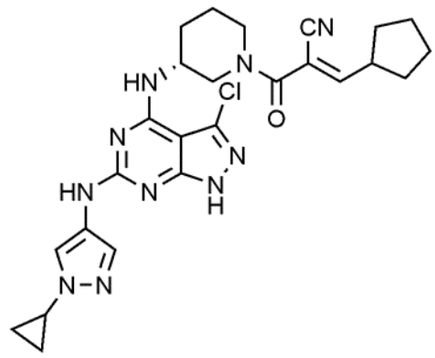
Ejemplo 164: Preparación de (R,E)-2-(3-((3-cloro-6-((1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo



Se preparó un compuesto del título (11,6 mg, rendimiento: 47,2%) de la misma manera que en el ejemplo 160, excepto porque se usó (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, ciclopropanocarbaldehído en lugar de isobutiraldehído, y 1-ciclopropil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 1-etil-1H-pirazol-4-amina en el ejemplo 160.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,99(s, 1H), 7,55(s, 1H), 6,65-6,34(m, 1H), 4,57(s, 1H), 4,35(s, 1H), 2,07(s, 1H), 2,06-1,99(m, 1H), 1,92-1,88(m, 2H), 1,85-1,83(m, 1H), 1,76(s, 1H), 1,52-1,48(m, 2H), 1,20-1,15(m, 2H), 1,08-1,03(m, 4H), 0,99-0,87(m, 4H).

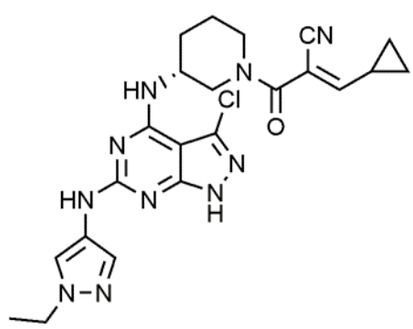
Ejemplo 165: Preparación de (R,E)-2-(3-((3-cloro-6-((1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopentilacrilonitrilo



Se preparó un compuesto del título (8,7 mg, rendimiento: 33,5%) de la misma manera que en el ejemplo 160, excepto porque se usó (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, ciclopentanocarbaldehído en lugar de isobutiraldehído, y 1-ciclopropil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 1-etil-1H-pirazol-4-amina en el ejemplo 160.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,00 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,00-6,65 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,62-3,57 (m, 5H), 2,19-1,88 (m, 5H), 1,74-1,28 (m, 8H), 0,91-0,88 (m, 5H).

Ejemplo 166: Preparación de (R,E)-2-(3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo

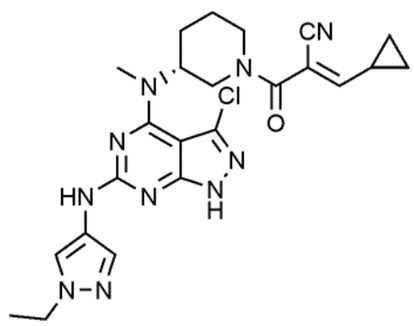


Se preparó un compuesto del título (8,9 mg, rendimiento: 36,9%) de la misma manera que en el ejemplo 160, excepto porque se usó (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, y ciclopropanocarbaldehído en lugar de isobutiraldehído en el ejemplo 160.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,97(s, 1H), 7,58(s, 1H), 6,60-6,30(m,

1H), 4,36-4,35(m, 1H), 4,14-4,13(m, 2H), 3,79-3,47(m, 3H), 2,13-2,02(m, 2H), 1,95-1,89(m, 2H), 1,73-1,72(m, 2H), 1,48-1,40(m, 3H), 1,20-0,80(m, 4H).

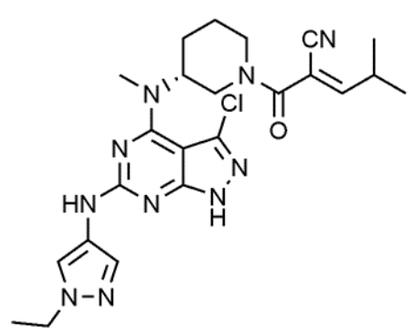
Ejemplo 167: Preparación de (R,E)-2-(3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)(metil)amino)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo



Se preparó un compuesto del título (6,1 mg, rendimiento: 24,8%) de la misma manera que en el ejemplo 160, excepto porque se usó (R)-3-(metilamino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, y ciclopropanocarbaldehído en lugar de isobutiraldehído en el ejemplo 160.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,94(s, 1H), 7,58(s, 1H), 6,50(s, 1H), 4,61-4,55(m, 2H), 4,14-3,98(m, 3H), 3,30-3,26(m, 3H), 2,19-2,03(m, 5H), 1,71-1,60(m, 2H), 1,45(t, 3H), 0,89-0,88(m, 4H).

Ejemplo 168: Preparación de (R,E)-2-(3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)(metil)amino)piperidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo

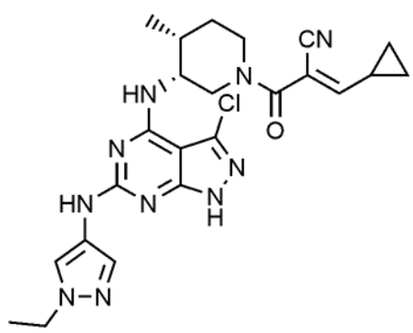


Se preparó un compuesto del título (4,9 mg, rendimiento: 19,7%) de la misma manera que en el ejemplo 160, excepto porque se usó (R)-3-

(metilamino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en el ejemplo 160.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,95(s, 1H), 7,63-7,59(m, 1H), 6,90-6,60(m,1H), 4,58-4,56(m, 2H), 4,15-4,12(m, 2H), 3,34(s, 3H), 3,23-3,20(m, 1H), 2,05-2,01(m, 3H), 1,97-1,94(m, 1H), 1,85-1,60(m, 2H), 1,45(t, 3H), 1,14-1,00(m, 6H).

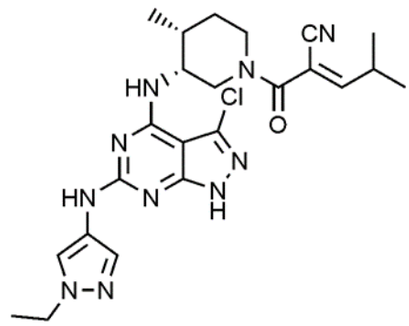
Ejemplo 169: Preparación de (E)-2-((3R,4R)-3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo



Se preparó un compuesto del título (11,1 mg, rendimiento: 44,9%) de la misma manera que en el ejemplo 160, excepto porque se usó (3R,4R)-3-amino-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, y ciclopropanocarbaldehído en lugar de isobutiraldehído en el ejemplo 160.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,96(s, 1H), 7,60(s, 1H), 6,30-6,24(m, 1H), 4,64-4,63(m, 1H), 4,32-4,31(m, 1H), 4,15-4,13(m, 2H), 3,33-3,32(m, 1H), 2,98-2,96(m, 1H), 2,22-2,02(m, 3H), 1,90-1,57(m, 4H), 1,45(t, 3H), 1,08-1,00(m, 6H).

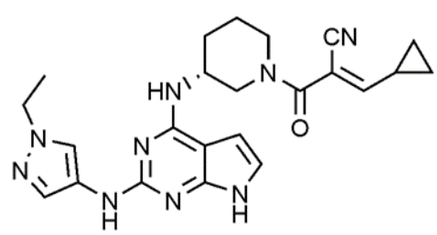
Ejemplo 170: Preparación de (E)-2-((3R,4R)-3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo



Se preparó un compuesto del título (10,7 mg, rendimiento: 43,1%) de la misma manera que en el ejemplo 160, excepto porque se usó (3R,4R)-3-amino-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en el ejemplo 160.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,97(s, 1H), 7,60-7,58(m, 1H), 6,70-6,40(m, 1H), 4,44-4,40(m, 2H), 4,15-4,13(m, 2H), 3,46-3,37(m, 1H), 3,09-3,08(m, 1H), 2,56-2,55(m, 1H), 2,23-2,20(m, 1H), 2,19-2,17(m, 1H), 1,89-1,80(m, 1H), 1,70-1,51(m, 2H), 1,45-1,40(m, 3H), 1,08-1,01(m, 5H), 0,91-0,88(m, 3H).

Ejemplo 171: Preparación de (R,E)-3-ciclopropil-2-(3-((2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carbonil)acrilonitrilo

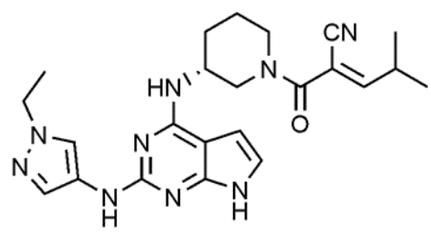


Se preparó un compuesto del título (8,9 mg, rendimiento: 40,1%) de la misma manera que en el ejemplo 160, excepto porque se usó 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina en lugar de 3,4,6-tricloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina, (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, y ciclopropanocarbaldehído en lugar de isobutiraldehído en el ejemplo 160.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,91(s, 1H), 7,54(s, 1H), 6,74(d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 6,57-6,14(m, 2H), 4,27-4,24(m, 1H), 4,14-4,11(m, 2H), 4,05-3,59(m,

3H), 2,15-2,10(m, 1H), 2,03-1,98(m, 2H), 1,82-1,59(m, 4H), 1,45-1,42(m, 3H), 1,51-1,32(m, 1H), 0,66-0,24(m, 2H).

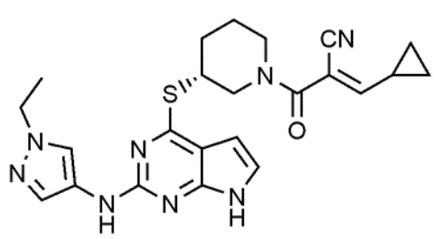
Ejemplo 172: Preparación de (R,E)-2-(3-((2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo



Se preparó un compuesto del título (4,3 mg, rendimiento: 19,1%) de la misma manera que en el ejemplo 160, excepto porque se usó 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina en lugar de 3,4,6-tricloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina, y (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en el ejemplo 160.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,90(s, 1H), 7,53(s, 1H), 6,86-6,53(m, 2H), 6,41(d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,69-4,64(m, 1H), 4,32-4,23(m, 1H), 4,15-4,11(m, 2H), 3,96-3,52(m, 3H), 2,14-2,11(m, 1H), 2,04-1,95(m, 2H), 1,86-1,58(m, 3H), 1,46-1,42(m, 3H), 1,18-1,13(m, 2H), 1,11-1,00(m, 2H), 0,74-0,72(m, 1H).

Ejemplo 173: Preparación de (R,E)-3-ciclopropil-2-(3-((2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)tio)piperidin-1-carbonil) acrilonitrilo

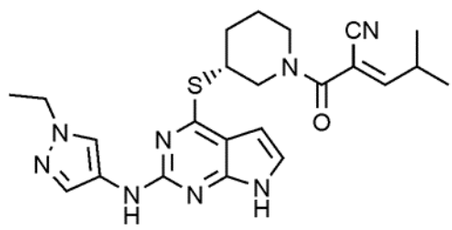


Se preparó un compuesto del título (10,8 mg, rendimiento: 46,9%) de la misma manera que en el ejemplo 160, excepto porque se usó 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina en lugar de 3,4,6-tricloro-1H-pirazolo[3,4-d]

pirimidina, (R)-3-mercaptopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, y ciclopropanocarbaldehído en lugar de isobutiraldehído en el ejemplo 160.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,97(s, 1H), 7,61(s, 1H), 6,92(d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 6,54-6,02(m, 2H), 4,31-4,29(m, 1H), 4,15-4,12(m, 2H), 4,05-3,47(m, 3H), 2,25-2,18(m, 1H), 2,03-1,57(m, 5H), 1,46-1,43(m, 3H), 1,16-1,01(m, 2H), 0,84-0,12(m, 2H).

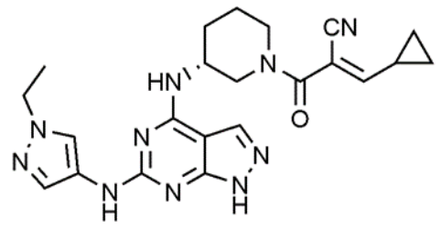
Ejemplo 174: Preparación de (R,E)-2-(3-((2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)tio)piperidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo



Se preparó un compuesto del título (10,8 mg, rendimiento: 46,3%) de la misma manera que en el ejemplo 160, excepto porque se usó 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina en lugar de 3,4,6-tricloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina, y (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en el ejemplo 160.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,97(s, 1H), 6,12(s, 1H), 7,00-6,90(m, 1H), 6,60-6,10(m, 2H), 4,40-4,20(m, 1H), 4,18-4,10(m, 2H), 3,90-3,70(m, 2H), 3,50-3,32(m, 1H), 2,30-2,15(m, 1H), 2,10-1,80(m, 3H), 1,79-1,50(m, 2H), 1,50-1,40(m, 3H), 1,20-0,90(m, 2H), 0,85-0,10(m, 2H).

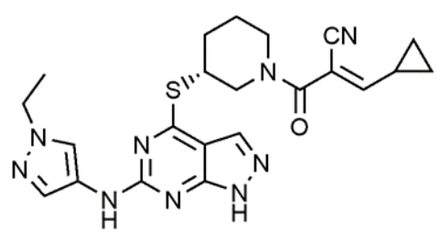
Ejemplo 175: Preparación de (R,E)-3-ciclopropil-2-(3-((6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carbonil)acrilonitrilo



Se preparó un compuesto del título (7,3 mg, rendimiento: 32,7%) de la misma manera que en el ejemplo 160, excepto porque se usó 4,6-dicloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina en lugar de 3,4,6-tricloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina, (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, y ciclopropanocarbaldehído en lugar de isobutiraldehído en el ejemplo 160.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,97(s, 1H), 7,92(s, 1H), 7,57(s, 1H), 6,57-6,10(m, 1H), 4,27-4,24(m, 1H), 4,15-4,12(m, 2H), 4,02-3,44(m, 3H), 2,15-2,11(m, 1H), 2,04-1,97(m, 2H), 1,84-1,57(m, 4H), 1,46-1,43(m, 3H), 1,18-1,14 (m, 1H), 0,74-0,28(m, 2H).

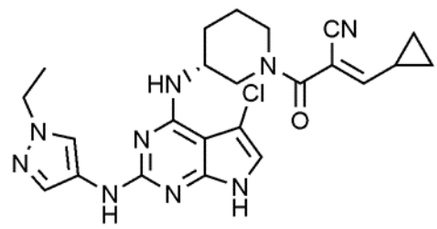
Ejemplo 176: Preparación de (R,E)-3-ciclopropil-2-(3-((6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)tio)piperidin-1-carbonil)acrilonitrilo



Se preparó un compuesto del título (11,1 mg, rendimiento: 47,8%) de la misma manera que en el ejemplo 160, excepto porque se usó 4,6-dicloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina en lugar de 3,4,6-tricloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina, (R)-3-mercaptopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, y ciclopropanocarbaldehído en lugar de isobutiraldehído en el ejemplo 160.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,10-7,60(m, 3H), 6,40-6,00(m, 1H), 4,40-4,25(m, 2H), 4,20-4,10(m, 2H), 4,05-3,30(m, 3H), 2,30-2,20(m, 1H), 2,05-1,50(m, 4H), 1,49-1,40(m, 3H), 0,80-0,10(m, 4H).

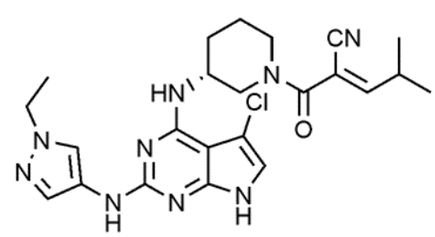
Ejemplo 177: Preparación de (R,E)-2-(3-((5-cloro-2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo



Se preparó un compuesto del título (8,5 mg, rendimiento: 35,4%) de la misma manera que en el ejemplo 160, excepto porque se usó 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina en lugar de 3,4,6-tricloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina, (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, y ciclopropanocarbaldehído en lugar de isobutiraldehído,

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,95-7,88(m, 1H), 7,60-7,50(m, 1H), 6,80-6,70(m, 1H), 6,50-6,00(m, 1H), 4,40-4,30(m, 1H), 4,35-4,00(m, 3H), 4,00-3,40(m, 2H), 2,15-1,50(m, 6H), 1,50-1,40(m, 3H), 1,20-0,95(m, 2H), 0,80-0,10(m, 2H).

Ejemplo 178: Preparación de (R,E)-2-(3-((5-cloro-2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo

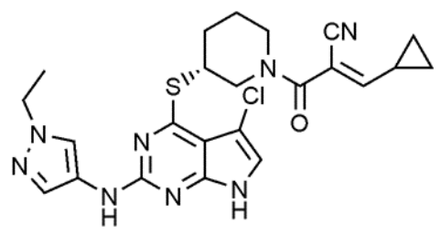


Se preparó un compuesto del título (4,5 mg, rendimiento: 18,8%) de la misma manera que en el ejemplo 160, excepto porque se usó 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina en lugar de 3,4,6-tricloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina, y (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en el ejemplo 160.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,95-7,88(m, 1H), 7,60-7,50(m, 1H),

6,90-6,50(m, 2H), 4,40-4,30(m, 1H), 4,25-4,00(m, 2H), 3,98-3,40(m, 3H), 2,70-2,50(m, 1H), 2,15-1,50(m, 5H), 1,48-1,40(m, 3H), 1,20-0,55(m, 6H).

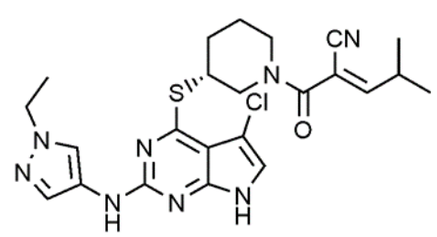
Ejemplo 179: Preparación de (R,E)-2-(3-((5-cloro-2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)tio)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo



Se preparó un compuesto del título (6,4 mg, rendimiento: 25,7%) de la misma manera que en el ejemplo 160, excepto porque se usó 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina en lugar de 3,4,6-tricloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina, (R)-3-mercaptopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, y ciclopropanocarbaldehído en lugar de isobutiraldehído.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,97(s, 1H), 7,61(s, 1H), 6,93-6,88(m, 1H), 6,45-5,98(m, 1H), 4,40-4,30(m, 1H), 4,20-4,10(m, 2H), 4,04-3,60(m, 3H), 2,30-2,17(m, 1H), 2,05-1,50(m, 5H), 1,49-1,40(m, 3H), 1,20-0,93(m, 2H), 0,75-0,20(m, 2H).

Ejemplo 180: Preparación de (R,E)-2-(3-((5-cloro-2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)tio)piperidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo

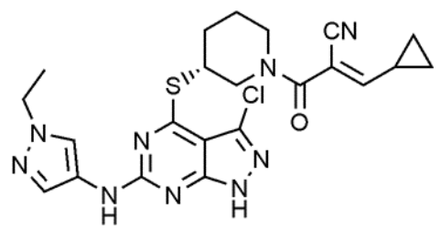


Se preparó un compuesto del título (10,4 mg, rendimiento: 41,7%) de la misma manera que en el ejemplo 160, excepto porque se usó 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina en lugar de 3,4,6-tricloro-1H-pirazolo[3,4-

d]pirimidina, y (R)-3-mercaptopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en el ejemplo 160.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,97(s, 1H), 7,61(s, 1H), 6,93-6,89(m, 1H), 6,70-6,48(m, 1H), 4,50-4,38(m, 1H), 4,20-4,10(m, 2H), 4,04-3,85(m, 2H), 3,50-3,35(m, 1H), 2,30-2,20(m, 1H), 2,08-1,70(m, 5H), 1,62-1,50(m, 1H), 1,49-1,40(m, 3H), 1,25-0,98(m, 3H), 0,75-0,55(m, 2H).

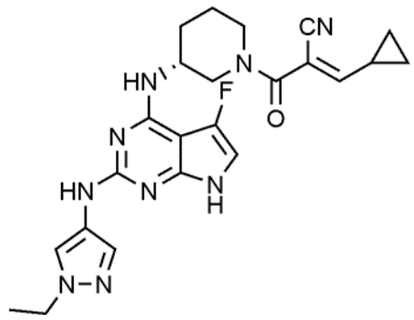
Ejemplo 181: Preparación de (R,E)-2-(3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)tio)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo



Se preparó un compuesto del título (7,6 mg, rendimiento: 30,6%) de la misma manera que en el ejemplo 160, excepto porque se usó (R)-3-mercaptopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, y ciclopropanocarbaldehído en lugar de isobutiraldehído en el ejemplo 160.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,05(s, 1H), 7,65(s, 1H), 6,55-6,20(m, 1H), 4,45-4,25(m, 2H), 4,20-4,10(m, 2H), 4,04-3,65(m, 2H), 2,30-2,20(m, 1H), 2,08-1,55(m, 8H), 1,20-0,90(m, 2H), 0,80-0,20(m, 2H).

Ejemplo 182: Preparación de (R,E)-3-ciclopropil-2-(3-((2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino) piperidin-1-carbonil)acrilonitrilo



Etapa 1: Preparación de (R)-3-(3-((2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo

Tras disolver ácido 2-cianoacético (83,6 mg, 0,8 mmol) en N,N-dimetilformamida (8,0 ml), se añadieron hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (374,0 mg, 1,2 mmol), N,N-diisopropiletilamina (206,4 µl, 2,4 mmol) y clorhidrato de (R)-N2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-5-fluoro-N4-(piperidin-3-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina (etapa 5 del ejemplo 82) (341,2 mg, 0,8 mmol) al mismo. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 24 horas y después se aisló la fase orgánica, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (240,0 mg, rendimiento: 64,9%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,97-7,45(m, 3H), 4,30-4,20(m, 1H), 4,18-4,10(m, 2H), 3,90-3,79(m, 2H), 3,70-3,60(m, 3H), 2,18-1,75(m, 4H), 1,73-1,50(m, 2H), 1,45-1,38(m, 2H).

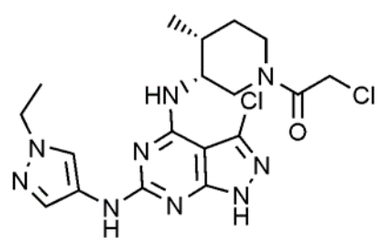
Etapa 2: Preparación de (R,E)-3-ciclopropil-2-(3-((2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino) piperidin-1-carbonil)acrilonitrilo

Tras disolver (R)-3-(3-((2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo (50,0 mg,

0,12 mmol) en metanol, se añadieron piperidina (22,2 µl, 0,16 mmol) y ciclopropanocarbaldehído (135,4 mg, 0,16 mmol) al mismo. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 horas y después se aisló la fase orgánica, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (9,6 mg, rendimiento: 17,1%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,97-7,45(m, 3H), 6,55-6,25(m, 1H), 4,30-4,20(m, 1H), 4,18-4,10(m, 2H), 3,90-3,79(m, 2H), 3,70-3,60(m, 1H), 2,18-1,75(m, 4H), 1,73-1,50(m, 2H), 1,45-1,38(m, 3H), 1,20-1,00(m, 4H).

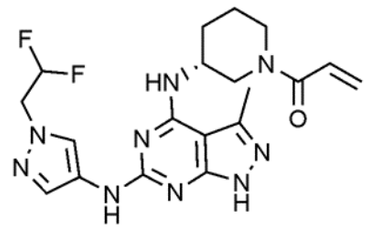
Ejemplo 183: Preparación de 2-cloro-1-((3R,4R)-3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il)etan-1-ona



Se preparó un compuesto del título (4,7 mg, rendimiento: 15,5%) de la misma manera que en el ejemplo 138, excepto porque se usó (3R,4R)-3-amino-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato, y ácido 2-cloroacético en lugar de ácido 2-cianoacético en el ejemplo 138.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,00(s, 1H), 7,59(s, 1H), 4,79-4,39(m, 3H), 4,23-4,12(m, 3H), 4,03-3,98(m, 2H), 3,16-2,92(m, 1H), 2,25-2,15(m, 1H), 1,89-1,77(m, 1H), 1,62-1,60(m, 1H), 1,46-1,44(m, 3H), 1,07-1,04(m, 3H).

Ejemplo 184: Preparación de (R)-1-(3-((6-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino) piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Preparación de (R)-3-((6-cloro-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Tras disolver 4,6-dicloro-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (300,0 mg, 1,5 mmol) en etanol (10 ml), se añadieron N,N-diisopropiletilamina (695,0 µl, 2,2 mmol) y (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (355,0 mg, 1,8 mmol) a la misma. Se agitó la mezcla de reacción a 110ºC durante 12 horas y después se aisló la fase orgánica, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (414,5 mg, rendimiento: 76,3%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 4,59-4,50(m, 1H), 4,30-4,24(m, 1H), 3,93-3,89(m, 1H), 3,72-3,67(m, 1H), 3,19-3,17(m, 1H), 2,59(s, 3H), 2,10-2,00(m, 1H), 1,88-1,77(m, 2H), 1,63-1,30(m, 10H).

Etapa 2: Preparación de clorhidrato de (R)-6-cloro-3-metil-N-(piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina

A (R)-3-((6-cloro-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (414,5 Mg, 1,1 mmol) se le añadió disolución de ácido clorhídrico 6 N (2,0 ml, cantidad en exceso) disuelta en metanol. Tras agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se concentró la mezcla de reacción y se llevó a cabo la reacción posterior sin aislamiento.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 4,71-4,65(m, 2H), 3,61-3,59(m, 1H), 3,40-3,34(m, 1H), 3,07-2,97(m, 2H), 2,69-2,66(m, 2H), 2,17-2,09(m, 2H), 1,98-1,87(m, 2H).

Etapa 3: Preparación de (R)-1-(3-((6-cloro-3-metil-7H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

Tras disolver clorhidrato de (R)-6-cloro-3-metil-N-(piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina en una disolución mixta 3:1 de tetrahidrofurano:agua destilada (4 ml), se añadió bicarbonato de sodio (349,9 mg, 4,2 mmol) al mismo a -20ºC y después se agitó durante 30 minutos. Se añadió lentamente cloruro de acriloílo (131,4 µl, 1,5 mmol) gota a gota a la mezcla de reacción y después se agitó a -20ºC durante 1 hora. Se aisló la fase orgánica, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (265,4 mg, rendimiento: 56,4%).

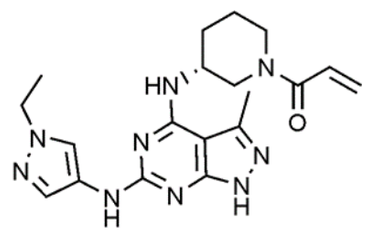
^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 6,91-6,79(m, 1H), 6,25-6,17(m, 1H), 5,79-5,70(m, 1H), 4,37-4,30(m, 2H), 4,18-4,15(m, 1H), 3,54-3,48(m, 1H), 3,20-2,96(m, 1H), 2,58(s, 3H), 2,15-2,13(m, 1H), 2,10-1,82(m, 2H), 1,70-1,65(m, 1H).

Etapa 4: Preparación de (R)-1-(3-((6-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino) piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

Se disolvieron (R)-1-(3-((6-cloro-3-metil-7H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (30,0 mg, 0,09 mmol) y 1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-amina (10,6 mg, 0,07 mmol) en 2-butanol (2,0 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (6,6 µl, 0,09 mmol) a la mezcla de reacción, seguido por hacer reaccionar a 120ºC durante 3 horas y después se concentró el disolvente. Se neutralizó la mezcla de reacción añadiendo disolución de amoniaco 7 N disuelta en metanol y se aisló el residuo mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (16,7 mg, rendimiento: 55,3%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,05(d, 1H), 7,61(d, 1H), 6,87-6,53(m, 1H), 6,28-6,11(m, 2H), 6,08-5,54(m, 1H), 4,58-4,32(m, 4H), 4,05-3,95(m, 2H), 3,50-3,12(m, 1H), 2,5(s, 3H), 2,15-2,11(m, 1H), 1,95-1,86(m, 2H), 1,65-1,63(m, 1H).

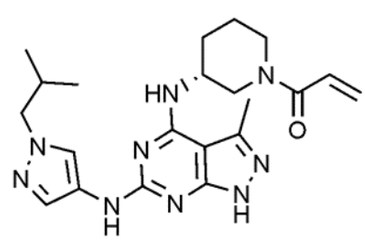
Ejemplo 185: Preparación de (R)-1-(3-((6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il) prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (21,9 mg, rendimiento: 79,3%) de la misma manera que en el ejemplo 184, excepto porque se usó 1-etil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-amina en el ejemplo 184.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,95(d, 1H), 7,54(d, 1H), 6,87-6,55(m, 1H), 6,28-6,08(m, 1H), 5,81-5,54(m, 1H), 4,51-3,92(m, 5H), 3,50-3,18(m, 2H), 2,49(s, 3H), 2,20-2,10(m, 1H), 1,96-1,89(m, 2H), 1,64-1,62(m, 1H).

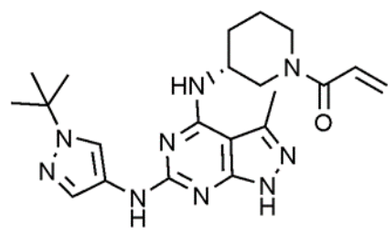
Ejemplo 186: Preparación de (R)-1-(3-((6-((1-isobutil-1H-pirazol-4-il)amino)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il) prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (19,4 mg, rendimiento: 65,5%) de la misma manera que en el ejemplo 184, excepto porque se usó 1-isobutil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-amina en el ejemplo 184.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,93(d, 1H), 7,55(d, 1H), 6,87-6,55(m, 1H), 6,29-6,09(m, 1H), 5,81-5,56(m, 1H), 4,52-3,93(m, 3H), 3,87-3,85(m, 2H), 3,50-3,15(m, 2H), 2,49(s, 3H), 2,16-2,08(m, 2H), 1,93-1,87(m, 2H). 1,63-1,61(m, 1H), 0,90(s, 6H).

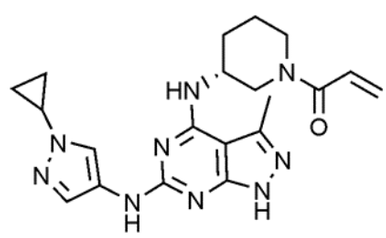
Ejemplo 187: Preparación de (R)-1-(3-((6-((1-(*terc*-butil)-1H-pirazol-4-il)amino)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il) prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (17,8 mg, rendimiento: 60,1%) de la misma manera que en el ejemplo 184, excepto porque se usó 1-(*terc*-butil)-1H-pirazol-4-amina en lugar de 1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-amina en el ejemplo 184.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,04(s, 1H), 7,59(s, 1H), 6,85-6,58(m, 1H), 6,27-6,06(m, 1H), 5,80-5,54(m, 1H), 4,36-4,30(m, 1H), 4,06-4,04(m, 1H), 3,90-3,87(m, 1H), 3,45-3,22(m, 2H), 2,49(s, 3H), 2,12-2,09(m, 1H), 2,00-1,85(m, 2H), 1,63-1,50(m, 10H).

Ejemplo 188: Preparación de (R)-1-(3-((6-((1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)amino)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il) prop-2-en-1-ona

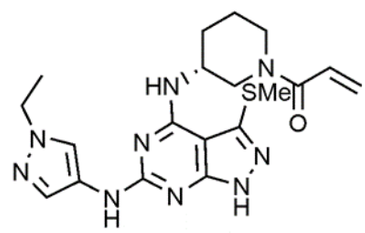


Se preparó un compuesto del título (21,9 mg, rendimiento: 79,3%) de la misma manera que en el ejemplo 184, excepto porque se usó 1-ciclopropil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-amina en el

ejemplo 184.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,99(s, 1H), 7,51(s, 1H), 6,87-6,55(m, 1H), 6,27-6,08(m, 1H), 5,80-5,54(m, 1H), 4,48-3,91(m, 3H), 3,57-3,56(m, 1H), 3,50-3,22(m, 3H), 2,50(s, 3H), 2,20-2,11(m, 1H), 1,97-1,87(m, 2H), 1,65-1,63(m, 1H), 1,04-1,00(m, 4H).

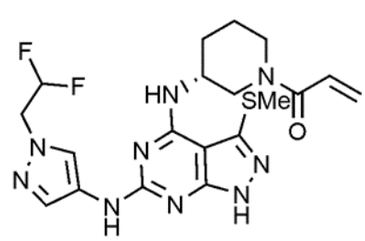
Ejemplo 189: Preparación de (R)-1-(3-((6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-3-(metiltio)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (20,4 mg, rendimiento: 79,6%) de la misma manera que en el ejemplo 129, excepto porque se usó 1-etil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 1-ciclopropil-1H-pirazol-4-amina en el ejemplo 129.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,97(s, 1H), 7,56(d, 1H), 6,90-6,50(m, 1H), 6,26-6,08(m, 1H), 5,80-5,55(m, 1H), 4,38-4,30(m, 1H), 4,15-4,07(m, 2H), 3,95-3,79(m, 2H) 3,59-3,50(m, 1H), 2,51(s, 3H), 2,15-2,08(m, 1H), 1,94-1,85(m, 2H), 1,75-1,69(m, 1H), 1,44-1,40(m, 3H).

Ejemplo 190: Preparación de (R)-1-(3-((6-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-3-(metiltio)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino) piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

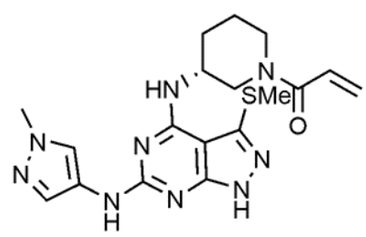


Se preparó un compuesto del título (16,1 mg, rendimiento: 57,9%) de la misma manera que en el ejemplo 129, excepto porque se usó 1-(2,2-

difluoroetil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 1-ciclopropil-1H-pirazol-4-amina en el ejemplo 129.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,06(d, 1H), 7,63(d, 1H), 6,85-6,50(m, 1H), 6,26-6,04(m, 2H), 5,79-5,52(m, 1H), 4,52-4,47(m, 2H), 4,38-4,33(m, 2H), 3,96-3,90(m, 1H), 3,79-3,77(m, 1H), 3,55-3,48(m, 1H), 2,52(s, 3H), 2,09-2,07(m, 1H), 1,93-1,81(m, 2H), 1,75-1,70(m, 1H).

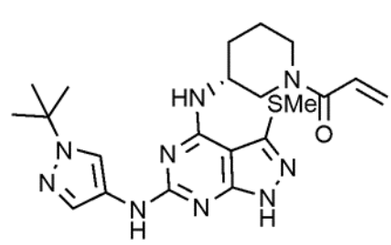
Ejemplo 191: Preparación de (R)-1-(3-((6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-3-(metiltio)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il) prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (10,6 mg, rendimiento: 42,7%) de la misma manera que en el ejemplo 129, excepto porque se usó 1-metil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 1-ciclopropil-1H-pirazol-4-amina en el ejemplo 129.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,54(s, 1H), 7,92(s, 1H), 6,86-6,52(m, 1H), 6,25-6,04(m, 1H), 5,79-5,49(m, 1H), 4,36-4,19(m, 1H), 3,84-3,75(m, 4H), 3,60-3,54(m, 2H), 2,51(s, 3H), 2,15-2,05(m, 1H), 1,95-1,84(m, 2H), 1,75-1,70(m, 1H).

Ejemplo 192: Preparación de (R)-1-(3-((6-((1-(*terc*-butil)-1H-pirazol-4-il)amino)-3-(metiltio)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

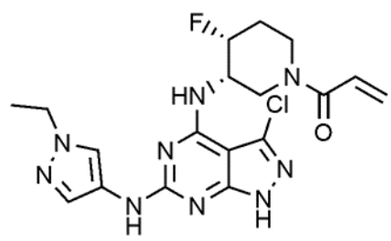


Se preparó un compuesto del título (16,8 mg, rendimiento: 61,5%) de

la misma manera que en el ejemplo 129, excepto porque se usó 1-(*terc*-butil)-1H-pirazol-4-amina en lugar de 1-ciclopropil-1H-pirazol-4-amina en el ejemplo 129.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,06(s, 1H), 7,61(s, 1H), 6,85-6,55(m, 1H), 6,24-6,04(m, 1H), 5,79-5,50(m, 1H), 4,37-4,35(m, 1H), 3,88-3,48(m, 4H), 2,51(s, 3H), 2,09-2,00(m, 1H), 1,93-1,84(,m, 2H), 1,70-1,65(m, 1H), 1,57(s, 9H).

Ejemplo 193: Preparación de 1-((3S,4R)-3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-fluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se preparó un compuesto del título (8,2 mg, rendimiento: 37,8%) de la misma manera que en el ejemplo 46, excepto porque se usó (3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en el ejemplo 46.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,99(s, 1H), 7,57(s, 1H), 6,85-6,70(m, 1H), 6,31-6,27(m, 1H), 5,83-5,65(m, 1H), 5,15-5,05(m, 1H), 4,58-4,25(m, 1H), 4,13-4,03(m, 3H), 3,60-3,43(m, 1H), 3,34-3,05(m, 2H), 2,22-2,15(m, 1H), 2,01-1,90(m, 2H), 1,43-1,42(m, 3H).

Ejemplo experimental 1: Medición de la actividad inhibidora de enzimas JAK 3 y BTK

Se midieron las actividades inhibidoras de encimas JAK3 y BTK para los compuestos preparados en los ejemplos anteriores mediante análisis *in vitro* en la plataforma ADP Glow (Glo).

Específicamente, se midieron las actividades inhibidoras de quinasas

JAK3 y BTK usando un kit de ensayo de quinasa JAK3 (Promega, V9441) y un kit de ensayo de quinasa BTK (Promega, V9071) que se adquirieron de Promega. Se diluyeron JAK3 y BTK humanas purificadas recombinantes con 1 x tampón de reacción de quinasa (JAK3: Tris-Cl 40 mM, pH 7,5, $MgCl_2$ 20 mM, BSA 0,1 mg/ml y DTT 50 uM / BTK: Tris-Cl 40 mM, pH 7,5, $MgCl_2$ 20 mM, BSA 0,1 mg/ml, $MnCl_2$ 2 mM y DTT 50 uM) y se añadieron a una placa de 96 pocillos (JAK3: concentración final de 4 ng por reacción/BTK: concentración final de 8 ng por reacción). Se trataron los compuestos para ser finalmente una disolución acuosa de DMSO al 1%, y se añadió un cóctel de sustrato que contenía ATP (JAK3: concentración final de 5 uM / BTK: concentración final de 10 uM) y 0,2 µg/µl de péptido poli(Glu4, Tyr1) (concentración final para JAK3 y BTK) en el total de 25 µl de reactantes a una placa de 96 pocillos para iniciar la reacción enzimática. Tras la incubación (30ºC) durante 1 hora, se añadió un volumen equivalente (25 µl por reacción) de ADP Glo y se incubó (30ºC) durante 40 minutos a temperatura ambiente. Después, se añadió un reactivo de detección de quinasa (50 µl por reacción) y se incubó (30ºC) durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se midió la actividad de quinasa mediante quimioluminiscencia según las instrucciones del kit de ensayo de quinasa ADP Glo, y se calculó la actividad inhibidora de los compuestos según la presente invención. Para el análisis de los resultados de cada compuesto, se usó Microsoft Excel, y se calcularon los valores de CI_{50} mediante el software SigmaPlot. Los resultados se muestran en las tablas 1 a 5 a continuación.

[Tabla 1]

N.º de ej.	**CI_{50} DE JAK3 (nM)**	**CI_{50} DE BTK (nM)**	**N.º de ej.**	**CI_{50} DE JAK3 (nM)**	**CI_{50} DE BTK (nM)**
1	3,73	10,7	21	0,4	4,5
2	8,9	27	22	17,3% de inhibición a 100 nM	8,9% de inhibición a 100 nM
3	28,2% de inhibición a	30,0% de inhibición a 100	23	0,9	13,9

	100 nM	nM			
4	6,9	26,7	24	0,4	15,3
5	24,6	76,7	25	11,2	39,3% de inhibición a 100 nM
6	4,6	9,6	26	39,2	10,3% de inhibición a 100 nM
7	5	14	27	32,8% de inhibición a 1 uM	48,0% de inhibición a 1 uM
8	1,3	14,3	28	185,5	3,3% de inhibición a 1 uM
9	3,9	20,5	29	66,2	47,1% de inhibición a 1 uM
10	32,8% de inhibición a 100 nM	23,7% de inhibición a 100 nM	30	52,6% de inhibición a 100 nM	6
11	36,0% de inhibición a 100 nM	26,5% de inhibición a 100 nM	31	3,4	2,2
12	1,3	10,6	32	10,7	2,8
13	0,4% de inhibición a 1 uM	1% de inhibición a 1 uM	33	4,9	1,6
14	1,1	19,2	34	3,4	2,1
15	0,3	7,2	35	5,2	2,1
16	0,4	10,1	36	1,1	16,5
17	0,6	11,8	37	0,1	2,5
18	0,3	8,8	38	0,1	4,3
19	0,5	8,7	39	0,1	1,9
20	0,7	9,5	40	0,2	1,8

[Tabla 2]

N.º de ej.	CI_{50} DE JAK3 (nM)	CI_{50} DE BTK (nM)	N.º de ej.	CI_{50} DE JAK3 (nM)	CI_{50} DE BTK (nM)
41	0,5	1,8	61	1,1	1,7
42	5,1	3,2	62	0,2	1,7
43	9,9	6,7	63	0,3	1,7
44	0,3	2,5	64	0,7	1,7
45	0,7	2,9	65	5,5	1,7
46	0,6	2	66	3,7	1,7
47	1,1	5,2	67	5,7	1,7
48	0,4	0,9	68	0,7	12,1
49	0,7	0,9	69	0,3	8,6
50	0,8	1,8	70	0,2	2,3
51	0,8	1,8	71	2,8	1,3
52	0,2	0,8	72	2,2	1,1
53	1	0,9	73	4,4	1,1
54	0,7	1,8	74	5,4	1,7
55	1,3	1,2	75	0,2	4,1
56	0,3	1,8	76	0,3	1,0
57	0,4	1,8	77	6,0	1,1
58	0,5	1,8	78	0,7	11,5
59	1,4	1,8	79	0,4	9,2
60	0,2	1,7	80	8,4	33,3

[Tabla 3]

N.º de ej.	CI_{50} DE JAK3 (nM)	CI_{50} DE BTK (nM)	N.º de ej.	CI_{50} DE JAK3 (nM)	CI_{50} DE BTK (nM)
81	3,8	25,5	103	1,3	21,0
82	0,3	0,9	104	0,3	2,7
83	1,2	3,4	105	3,6	1,9
84	3,8	6,6	106	54,8	1,8

85	1,5	2,2	107	3,7	7,8
86	0,4	1,0	108	0,6	1,3
87	16,4	42,2	109	0,3	2,0
88	0,2	1,1	110	1,7	1,4
89	0,138	0,864	111	1,1	1,3
90	0,5	1,0	112	1,6	1,8
91	1,1	1,1	113	2,8	2,3
92	4,5	2,1	114	0,9	2,3
93	2,0	1,3	115	1,7	2,0
94	4,5	1,7	116	19,5	25,3
95	0,5	5,9	117	> 400	81,2
96	0,7	24,0	118	3,2	1,3
97	> 80	707,7	119	32,5	11,1
98	2,4	14,1	120	7,8	7,5
101	1,8	7,4	121	18,0	4,9
102	13,2	146,1	122	8,1	6,0

[Tabla 4]

N.º de ej.	**CI_{50} DE JAK3 (nM)**	**CI_{50} DE BTK (nM)**	**N.º de ej.**	**CI_{50} DE JAK3 (nM)**	**CI_{50} DE BTK (nM)**
123	7,9	5,8	143	19,3	165,1
124	8,4	3,5	144	1,4	1,5
125	20,4	8,2	145	1,7	1,4
126	2,9	1,2	146	7,4	1,4
127	43,1	1,5	147	1,4	2,1
128	14,6	5,8	148	0,3	1,6
129	42,3	2,3	149	0,2	1,6
130	9,0	1,1	150	0,3	1,6
131	24,5	1,6	151	0,4	3,0
132	25,5	2,1	152	2,0	4,5
133	16	1,6	153	1,6	2,2
134	17,7	1,8	154	54,2	2,5
135	42,3	2,3	155	53,7	2,2

136	0,1	1,1	156	0,5	1,1
137	2,6	19,6	157	0,6	1,4
138	> 80	92,7	158	2,9	1,2
139	> 80	142,8	159	27,1	4,5
140	> 80	985,9	160	1,5	3,4
141	38,5	306,5	161	5,0	1,3
142	22,4	210,1	162	3,0	4,8

[Tabla 5]

N.º de ej.	**CI_{50} DE JAK3 (nM)**	**CI_{50} DE BTK (nM)**	**N.º de ej.**	**CI_{50} DE JAK3 (nM)**	**CI_{50} DE BTK (nM)**
163	2,7	1,2	179	1,1	8,3
164	8,8	2,2	180	1,5	3,1
165	2,2	1,9	181	30,2	2,2
166	5,6	1,2	182	2,3	2,1
167	43,1	1,5	183	0,8	1,6
168	18,0	4,3	184	4,4	1,4
169	240,9	2,2	185	15,1	2,1
170	11,4	2,9	186	18,0	1,6
171	0,9	2,2	187	14,6	1,8
172	0,9	1,6	188	23,5	2,9
173	1,0	6,0	189	3,4	0,721
174	0,7	2,0	190	2,0	0,760
175	14,9	1,4	191	4,2	0,760
176	42,1	3,0	192	3,0	0,726
177	0,4	1,2	193	0,5	0,9
178	0,5	0,9			