INHIBIDORES DE LA CINASA RELACIONADA CON EL GEN NUNCA EN MITOSIS A 7 (NEK7)

CAMPO DE LA INVENCIÓN

Las modalidades de la presente descripción se refieren en general a compuestos y métodos para su preparación y uso como agentes terapéuticos o profilácticos, por ejemplo, para el tratamiento de la inflamación.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los inflamasomas son complejos multiproteicos cuya activación juega un papel central en la inmunidad innata y la inflamación. Hasta la fecha, se han descrito cuatro inflamasomas: NLRP1, NLRC4, NLRP3 y AIM2. El inflamasoma NLRP3 está compuesto por NLRP3, ASC y caspasa-1. Su activación da como resultado la activación de caspasa-1 que promueve la secreción de IL-1β e IL-18, citocinas que median la inflamación en modelos de enfermedades animales de varias enfermedades autoinmunitarias, infarto al miocardio, síndromes metabólicos, enfermedad inflamatoria del intestino y síndrome de activación de macrófagos.

NEK7 es un miembro de la familia de cinasas relacionadas con NIMA (NEK, por sus siglas en inglés) que actúan como proteínas de unión a NLRP3 para regular su oligomerización y activación. NEK7 es una serina/treonina cinasa esencial para la entrada mitótica, la progresión del

ciclo celular, la división celular y progresión mitótica. Se expresa en una variedad de tejidos tal como el cerebro, corazón, pulmón, hígado y bazo. La sobreexpresión de NEK7 induce la producción de células anormales, que tiene una conexión íntima con tumores, tal como retinoblastoma, cáncer de vesícula biliar y carcinoma de cabeza y cuello.

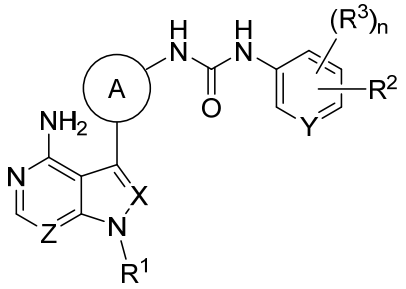
Se ha usado ampliamente una gran cantidad de inhibidores para alterar las vías de señalización efectoras, que involucran IL-1β o IL-18 sin abolir la respuesta a la inflamación. Los inhibidores de la activación del inflamasoma NLRP3 que bloquean la interacción NLRP3-NEK7 pueden tener actividad terapéutica o profiláctica en varias enfermedades humanas, tal como diabetes tipo 2 (T2D), aterosclerosis, gota y enfermedades neurodegenerativas. Sin embargo, no está bien comprendido el mecanismo exacto de la interacción NLRP-3-NEK7.

Por consiguiente, existe la necesidad de desarrollar inhibidores que se dirijan directamente a NEK7 para afectar la respuesta inflamatoria modulada por el inflamasoma NLRP3 en varias enfermedades patológicas, tal como gota, aterosclerosis, diabetes tipo 2, síndrome metabólico, degeneración macular, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple y enfermedad inflamatoria del intestino. Las modalidades de la presente descripción satisfacen esta necesidad y proporcionan ventajas relacionadas adicionales.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

En resumidas cuentas, las modalidades de la presente descripción proporcionan compuestos, incluidas sales, estereoisómeros y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son capaces de modular la actividad del inflamasoma NLRP3.

Una modalidad proporciona compuestos de la Estructura (I):



(I)

o sales, estereoisómeros o profármaco farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde cada uno de A, X, Y, Z, R^1, R^2, R^3 y n son como se definen en la presente.

En otra modalidad, también se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos descritos, y métodos de uso de los mismos para el tratamiento de la inflamación.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

En la siguiente descripción, se exponen ciertos detalles específicos para proporcionar una comprensión completa de diversas modalidades de la descripción. Sin

embargo, un experto en la técnica comprenderá que la descripción se puede practicar sin estos detalles.

A menos que el contexto requiera lo contrario, a lo largo de la presente descripción y de las reivindicaciones, la palabra “comprender” y variaciones de la misma, tal como, “comprende” y “que comprende” se deben interpretar en un sentido abierto e inclusivo, es decir, como “que incluye, pero no se limita a”.

En la presente descripción, se debe comprender que cualquier intervalo de concentración, intervalo porcentual, intervalo de proporción o intervalo entero incluye el valor de cualquier número entero dentro del intervalo mencionado y, cuando corresponda, fracciones del mismo (tal como una décima y una centésima parte de un número entero), a menos que se indique lo contrario. Como se usa en la presente, los términos "alrededor de" y "aproximadamente" significan ± 20%, ± 10%, ± 5% o ± 1% del intervalo, valor o estructura indicado, a menos que se indique lo contrario. Se debe comprender que los términos "un” y “una” como se usan en la presente se refieren a “uno o más” de los componentes listados. El uso de la alternativa (por ejemplo, "o") debe comprenderse como una, ambas o cualquier combinación de las alternativas.

La referencia a lo largo de esta descripción a "una modalidad" o "una modalidad" significa que una

característica, estructura o característica particular descrita en conexión con la modalidad se incluye en al menos una modalidad de la presente descripción. Por lo tanto, las apariciones de las frases “en una modalidad” o “en una modalidad” en varios lugares a lo largo de esta descripción no se refieren necesariamente a la misma modalidad. Adicionalmente, las funciones, estructuras o características particulares se pueden combinar de cualquier manera adecuada en una o más modalidades.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado como comúnmente se comprende por un experto en la técnica a la cual pertenece esta descripción. Como se usa en la descripción y las reivindicaciones, la forma singular “un”, “una” y “el/la” incluyen referencias plurales a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

“Amino” se refiere al radical NH_2.

“Carboxi” o “carboxilo” se refiere al radical „CO_2H.

“Ciano" se refiere al radical CN.

“Hidroxi" o "hidroxilo" se refiere al radical „OH.

“Nitro” se refiere al radical NO_2.

“Oxo" se refiere al sustituyente =O.

“Tiol” se refiere al sustituyente SH.

“Tioxo" se refiere al sustituyente =S.

"Alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo saturada, recta o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que tiene, por ejemplo, de uno a doce átomos de carbono (C_1-C_{12} alquilo), de uno a ocho átomos de carbono (C_1-C_8 alquilo) o de uno a seis átomos de carbono (C_1-C_6 alquilo), o cualquier valor dentro de estos intervalos, tal como C_4-C_6 alquilo y similares, y que se une al resto de la molécula mediante un enlace individual, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, 1-metiletilo (*iso*-propilo), *n*-butilo, *n*-pentilo, 1,1-dimetiletilo (*t*-butilo), 3-metilhexilo, 2-metilhexilo y similares. El número de carbonos al que se hace referencia se refiere a la estructura principal de carbono y la ramificación de carbono, pero no incluye átomos de carbono que pertenezcan a ningún sustituyente. A menos que se indique específicamente lo contrario en la descripción, un grupo alquilo está opcionalmente sustituido.

"Alquenilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo no saturada, recta o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono, que tiene de dos a doce átomos de carbono (C_2-C_{12} alquenilo), de dos a ocho átomos de carbono (C_2-C_8 alquenilo) o de dos a seis átomos de carbono (C_2-C_6 alquenilo), o cualquier valor dentro de estos intervalos, y que se une al resto de la molécula mediante un

enlace individual, por ejemplo, etenilo, prop-1-enilo, but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo, y similares. El número de carbonos al que se hace referencia se refiere a la estructura principal de carbono y la ramificación de carbono, pero no incluye átomos de carbono que pertenezcan a ningún sustituyente. A menos que se indique específicamente lo contrario en la descripción, un grupo alquenilo está opcionalmente sustituido.

El término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarburo recto o ramificado no saturado, que tiene de 2 a 12 átomos de carbono (C_2-C_{12} alquinilo), de dos a nueve átomos de carbono (C_2-C_9 alquinilo), o de dos a seis átomos de carbono (C_2-C_6 alquinilo), o cualquier valor dentro de estos intervalos, y que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos de grupos alquinilo se pueden seleccionar del grupo que consiste en etinilo, propargilo, but-1 -inilo, but-2-inilo y similares. El número de carbonos al que se hace referencia se refiere a la estructura principal de carbono y la ramificación de carbono, pero no incluye átomos de carbono que pertenezcan a ningún sustituyente. A menos que se indique específicamente lo contrario en la descripción, un grupo alquinilo está opcionalmente sustituido.

"Alcoxi" se refiere a un radical de la fórmula $-OR_a$ donde R_a es un radical alquilo como se definió anteriormente

que contiene de uno a doce átomos de carbono (C_1-C_{12} alcoxi), de uno a ocho átomos de carbono (C_1-C_8 alcoxi) o de uno a seis átomos de carbono (C_1-C_6 alcoxi), o cualquier valor dentro de estos intervalos. A menos que se indique específicamente lo contrario en la descripción, un grupo alcoxi está opcionalmente sustituido.

"Aminilo" se refiere a un radical de la fórmula $-NR_aR_b$, donde R_a y R_b son cada uno independientemente H o C_1-C_6 alquilo como se definió anteriormente. Cuando tanto R_a como R_b son H, un grupo "aminilo" es el mismo que un grupo "amino" como se definió anteriormente. La porción C_1-C_6 alquilo de un grupo aminilo está opcionalmente sustituida a menos que se indique lo contrario.

"Anillo aromático" se refiere a una molécula plana cíclica o porción de una molécula (es decir, un radical) con un anillo de enlaces de resonancia que exhibe una mayor estabilidad con respecto a otros arreglos conectivos con los mismos conjuntos de átomos. En general, los anillos aromáticos contienen un conjunto de átomos coplanares unidos covalentemente y comprenden una cantidad de π-electrones (por ejemplo, enlaces dobles e individuales alternos) que es par pero no un múltiplo de 4 (es decir, 4n + 2 π-electrones, donde n = 0, 1, 2, 3, etc.). Los anillos aromáticos incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftenilo, imidazolilo, pirrolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo,

piridonilo, piridazinilo, pirimidonilo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la descripción, un "anillo aromático" incluye todos los radicales que están opcionalmente sustituidos.

"Arilo" se refiere a un radical del sistema de anillo carbocíclico que comprende de 6 a 18 átomos de carbono, por ejemplo de 6 a 10 átomos de carbono (C_6-C_{10} arilo) y al menos un anillo aromático carbocíclico. Para los fines de las modalidades de esta descripción, el radical arilo es un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos fusionados o puenteados. Los radicales arilo incluyen, pero no se limitan a, radicales arilo derivados de aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, fluoranteno, fluoreno, as-indaceno, *s-indaceno*, indano, indeno, naftaleno, fenaleno, fenantreno, pleiadeno, pireno y trifenileno. A menos que se indique específicamente lo contrario en la descripción, un grupo arilo está opcionalmente sustituido.

"Carbocíclico" o "carbociclo" se refiere a un sistema de anillo, en donde cada uno de los átomos del anillo son carbono.

"Cicloalquilo" se refiere a un radical carbocíclico monocíclico o policíclico no aromático que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que puede

incluir sistemas de anillo fusionados o puenteados, que tienen de tres a quince átomos de carbono en el anillo (C_3-C_{15} cicloalquilo), de tres a diez átomos de carbono en el anillo (C_3-C_{10} cicloalquilo), o de tres a ocho átomos de carbono en el anillo (C_3-C_8 cicloalquilo), o cualquier valor dentro de estos intervalos tal como de tres a cuatro átomos de carbono (C_3-C_4 cicloalquilo), y que está saturado o parcialmente no saturado y unido al resto de la molécula por un enlace individual. Los radicales monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los radicales policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo, decalinilo, 7,7-dimetil-biciclo[2.2.1]heptanilo y similares. A menos que se indique específicamente lo contrario en la descripción, un grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido.

"Fusionado" se refiere a cualquier estructura de anillo descrita en la presente que se fusiona a otra estructura de anillo.

“Halo” se refiere a bromo, cloro, fluoro o yodo.

“Haloalquilo” se refiere a un radical alquilo, como se definió anteriormente, que está sustituido por uno o más radicales halo, como se definió anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo,

1,2-dibromoetilo y similares. A menos que se indique específicamente lo contrario en la descripción, un grupo haloalquilo está opcionalmente sustituido.

"Halocicloalquilo" se refiere a un radical cicloalquilo, como se definió anteriormente, que está sustituido por uno o más radicales halo, como se definió anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1,2-dibromoetilo y similares. A menos que se indique específicamente lo contrario en la descripción, un grupo halocicloalquilo está opcionalmente sustituido.

"Hidroxialquilo" o "hidroxialquilo" se refiere a un radical alquilo, como se definió anteriormente, que está sustituido por uno o más radicales hidroxilo. El radical hidroxialquilo se une en la cadena principal a través del átomo de carbono de alquilo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la descripción, un grupo hidroxialquilo está opcionalmente sustituido.

"Heterociclilo" se refiere a un radical de anillo no aromático de 3 a 18 miembros, por ejemplo de 3 a 10 miembros o de 3 a 8 miembros, que tiene de uno a diez átomos de carbono de anillo (por ejemplo, de dos a diez) y de uno a seis heteroátomos de anillo seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se

indique específicamente lo contrario en la descripción, el radical heterociclilo está parcial o totalmente saturado y es un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos fusionados, espirocíclicos y/o puenteados. Los átomos de nitrógeno, carbono y azufre en un radical heterociclilo están opcionalmente oxidados, y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. Ejemplos de estos radicales heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, dioxolanilo, tienilo[1,3]ditianilo, decahidroisoquinolilo, furanonilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, hexahidro-1H-pirrolizina, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, oxiranilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, azetidinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritianilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la descripción, un grupo heterociclilo está opcionalmente sustituido.

"Heterociclilalquilo" se refiere a un radical que comprende un grupo heterociclilo como se definió anteriormente que está conectado al resto de la molécula mediante un enlazador de alquileno. A menos que se indique

específicamente lo contrario en la descripción, un grupo heterociclilalquilo está opcionalmente sustituido.

"Heterociclilcarbonilo" se refiere a un grupo radical de la fórmula $-C(C=O)R^a$ donde R^a es un grupo heterociclilo como se definió anteriormente. A menos que se indique específicamente lo contrario en la descripción, un grupo heterociclilcarbonilo está opcionalmente sustituido.

"Heterocicliloxi" se refiere a un grupo radical de la fórmula $-OR^a$ donde R^a es un grupo heterociclilo como se definió anteriormente. A menos que se indique específicamente lo contrario en la descripción, un grupo heterocicliloxi está opcionalmente sustituido.

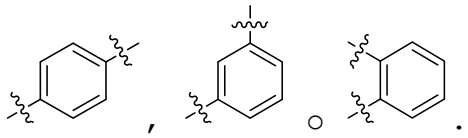
"Heterociclilalquenilo" se refiere a un grupo radical de la fórmula $-R^aR^b$ donde R^a es alquenileno y R^b es un grupo heterociclilo como se definió anteriormente. A menos que se indique específicamente lo contrario en la descripción, un grupo heterociclilalquenilo está opcionalmente sustituido.

"Heteroarilo" se refiere a un radical del sistema de anillo de 5 a 18 miembros, por ejemplo de 5 a 6 miembros, que comprende de uno a trece átomos de carbono del anillo, de uno a seis heteroátomos del anillo seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y al menos un anillo aromático. Los radicales heteroarilo pueden ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos fusionados o

puenteados; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heteroarilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, azepinilo, acridinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzindolilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[*b*][1,4]dioxepinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizinilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, 1-oxidopiridinilo, 1-oxidopirimidinilo, 1-oxidopirazinilo, 1-oxidopiridazinilo, 1-fenil-1H-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, y tiofenilo (es decir, tienilo). A menos que se indique específicamente lo contrario en la descripción, un grupo

heteroarilo está opcionalmente sustituido.

El sufijo "-eno" se refiere a una característica estructural particular (por ejemplo, C_6-C_{10} arilo, C_3-C_{10} cicloalquilo, heterociclilo de 3-10 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros) unido al resto de la molécula a través de un enlace individual o doble y unido a un grupo radical a través de un enlace individual o doble. En otras palabras, el sufijo "-eno" se refiere a un enlazador que tiene las características estructurales de la porción a la que está unido. Los puntos de unión del grupo "-eno" al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un átomo de o dos átomos (carbono o heteroátomo) dentro del grupo. Por ejemplo, un grupo fenileno no sustituido (es decir, un C_6-C_{10} arileno representativo) puede tener una de las siguientes estructuras:



En algunas modalidades, el C_6-C_{10} arileno (por ejemplo, fenileno), C_3-C_{10} cicloalquileno (por ejemplo, ciclohexileno), heterociclileno de 3-10 miembros (por ejemplo, piperidinileno) o heteroarileno de 5-6 miembros (por ejemplo, piridinileno) son divalentes.

El término "sustituido", como se usa en la presente, significa cualquiera de los grupos anteriores (por ejemplo,

alquilo, alquenilo, alquileno, alquilcarbonilo, alcoxi, alcoxialquilo, aminilalquilo, arilo, cianoalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, heterociclilo, heterocicleno, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y/o hidroxilalquilo) en donde al menos un átomo de hidrógeno (por ejemplo, 1, 2, 3 o todos los átomos de hidrógeno) se reemplaza por un enlace a un sustituyente que no es hidrógeno. Los ejemplos de sustituyentes que no son hidrógeno incluyen, pero no se limitan a: sustituyentes amino, carboxilo, ciano, hidroxilo, halo, nitro, oxo, tiol, tioxo, alquilo, alquenilo, alquilcarbonilo, alcoxi, arilo, cianoalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y/o hidroxilalquilo, cada uno de los cuales también puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los sustituyentes anteriores.

En algunas modalidades específicas, las sustituciones opcionales se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, ciano, aminilo, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_3-C_8 cicloalquilo, C_3-C_8 halocicloalquilo, C_6-C_{10} arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, C_1-C_6 alcoxi y heterociclilo de 3-8 miembros.

El término “cantidad efectiva” o “cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a esa cantidad de un

compuesto descrito en la presente que es suficiente para efectuar la aplicación propuesta que incluye pero no se limita a tratamiento de enfermedad, como se define a continuación. La cantidad terapéuticamente efectiva puede variar dependiendo de la aplicación de tratamiento propuesta (*in vivo*), o el sujeto y la condición de enfermedad que se trata, por ejemplo, el peso y edad del sujeto, la severidad de la condición de enfermedad, la forma de administración y similares, que se pueden determinar fácilmente por un experto en la técnica. El término también se aplica a una dosis que inducirá una respuesta particular en las células diana, por ejemplo, reducción de la adhesión plaquetaria y/o migración celular. La dosis específica variará dependiendo de los compuestos particulares elegidos, el régimen de dosificación que se va a seguir, si se administra en combinación con otros compuestos, programación de administración, el tejido al cual se administra y el sistema de administración física en el cual se porta.

Como se usa en la presente, "tratamiento" o "tratar" se refiere a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados con respecto a una enfermedad, trastorno o condición médica que incluye pero no se limita a un efecto terapéutico y/o un efecto profiláctico. Por beneficio terapéutico se entiende la erradicación o mejora del trastorno subyacente que se trata. Además, se logra un

beneficio terapéutico con la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente de modo que se observa una mejora en el sujeto, a pesar de que el sujeto puede estar todavía afectado con el trastorno subyacente. Un efecto profiláctico incluye retrasar o eliminar la aparición de una enfermedad o condición, retrasar o eliminar el inicio de síntomas de una enfermedad o condición, desacelerar, detener o invertir la progresión de una enfermedad o condición, o cualquier combinación de lo mismo. En ciertas modalidades, para beneficio profiláctico, las composiciones se administran a un sujeto en riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o a un sujeto que reporta uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, incluso aunque no se haya realizado un diagnóstico de esta enfermedad.

El término "co-administración", "administrado en combinación con" y sus equivalentes gramaticales, como se usa en la presente, abarca la administración de dos o más agentes a un animal, incluidos los humanos, de modo que ambos agentes y/o sus metabolitos estén presentes en el sujeto al mismo tiempo. La co-administración incluye administración simultánea en composiciones separadas, administración en diferentes momentos en composiciones separadas o administración en una composición en la que ambos agentes están presentes.

"Sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales de adición del ácido y base.

"Sal de adición del ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad biológica de las bases libres, que son biológicamente tolerables, o de otro modo biológicamente adecuadas para la administración al sujeto. Ver, en general, S.M. Berge, *et al.*, "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19, y *Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use,* Stahl y Wermuth, Eds., Wiley-VCH y VHCA, Zurich, 2002. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables preferidas son aquellas que son farmacológicamente efectivas y adecuadas para el contacto con los tejidos de los pacientes sin toxicidad indebida, irritación o respuesta alérgica. Sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables que se forman con ácidos inorgánicos tal como, pero no se limitan a, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tal como, pero no se limitan a, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido canfórico, ácido canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico,

ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etan-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, galactárico ácido, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido múcico, ácido naftalen-1,5-disulfónico, ácido naftalen-2-sulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido propiónico, ácido piroglutámico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tiociánico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido undecilénico y similares.

"Sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad biológica de los ácidos libres, que son biológicamente tolerables, o de otro modo biológicamente adecuadas para la administración al sujeto. *Ver*, en general, S.M. Berge, *et al.*, "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19, y *Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and*

Use, Stahl y Wermuth, Eds., Wiley-VCH y VHCA, Zurich, 2002. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables preferidas son aquellas que son farmacológicamente efectivas y adecuadas para el contacto con los tejidos de los pacientes sin toxicidad indebida, irritación o respuesta alérgica. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las sales inorgánicas preferidas son sales de amonio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tal como amoniaco, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, deanol, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, benetamina, benzatina, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, poliamina y resinas similares. Las bases

orgánicas particularmente preferidas son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, diciclohexilamina, colina y cafeína.

En algunas modalidades, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio cuaternario tal como sales de haluro de alquilo de amina cuaternaria (por ejemplo, bromuro de metilo).

Los términos "antagonista" e "inhibidor" se usan indistintamente, y se refieren a un compuesto que tiene la capacidad de inhibir una función biológica de una proteína diana, ya sea inhibiendo la actividad o expresión de la proteína, tal como el inflamasoma NLRP3 o NEK7 o la asociación del inflamasoma NLRP3 – NEK7. Por consiguiente, los términos "antagonista" e "inhibidores" se definen en el contexto del papel biológico de la proteína diana. Si bien los antagonistas preferidos en la presente interactúan específicamente con (por ejemplo, se unen a) la diana, los compuestos que inhiben una actividad biológica de la proteína diana al interactuar con otros miembros de la ruta de transducción de señal de la cual la proteína diana es un miembro también se incluyen específicamente en esta definición. Una actividad biológica preferida inhibida por un antagonista se asocia con el desarrollo, crecimiento o diseminación de un tumor.

El término "agonista" como se usa en la presente se

refiere a un compuesto que tiene la capacidad de iniciar o mejorar una función biológica de una proteína diana, ya sea inhibiendo la actividad o expresión de la proteína diana. Por consiguiente, el término "agonista" se define en el contexto del papel biológico del polipéptido diana. Si bien los agonistas preferidos en la presente interactúan específicamente con (por ejemplo, se unen a) la diana, los compuestos que inician o mejoran una actividad biológica del polipéptido diana al interactuar con otros miembros de la ruta de transducción de señal de la cual el polipéptido diana es un miembro también se incluyen específicamente dentro de esta definición.

"Transducción de señal" es un proceso durante el cual se transmiten señales estimuladoras o inhibidoras dentro de una célula para provocar una respuesta intracelular.

El término "inhibición selectiva" o "inhibir selectivamente" se refiere a un agente biológicamente activo se refiere a la capacidad del agente para reducir preferentemente la actividad de señalización la diana en comparación con la actividad de señalización fuera de la diana, mediante interacción directa o indirecta con la diana.

"Sujeto" se refiere a un animal, tal como un mamífero, por ejemplo, un humano. Los métodos descritos en la presente pueden ser útiles tanto en productos terapéuticos humanos como en aplicaciones veterinarias. En algunas

modalidades, el sujeto es un mamífero y, en algunas modalidades, el sujeto es humano.

"Mamífero" incluye tanto humanos como animales domésticos tal como animales de laboratorio y mascotas domésticas (por ejemplo, gatos, perros, cerdos, ganado, ovejas, cabras, caballos, conejos), y animales no domésticos tal como vida silvestre y similares.

"Profármaco" pretende indicar un compuesto que se puede convertir bajo condiciones fisiológicas o por solvólisis en un compuesto biológicamente activo descrito en la presente (por ejemplo, compuestos de la Estructura (I)). Por lo tanto, el término "profármaco" se refiere a un precursor de un compuesto biológicamente activo que es farmacéuticamente aceptable. En algunos aspectos, un profármaco es inactivo cuando se administra a un sujeto, pero se convierte *in vivo en* un compuesto activo, por ejemplo, mediante hidrólisis. El compuesto profármaco a menudo ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad tisular o liberación retardada en un organismo mamífero (ver, por ejemplo, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam). Se proporciona un análisis de profármacos en Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987,

ambos incorporados en su totalidad por referencia en la presente. El término "profármaco" también pretende incluir cualquier portador unido covalentemente, que libera el compuesto activo *in vivo* cuando este profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto activo, como se describe en la presente, se preparan habitualmente mediante la modificación de grupos funcionales presentes en el compuesto activo de manera que las modificaciones se escinden, ya sea en manipulación de rutina o *in vivo*, al compuesto activo original. Los profármacos incluyen compuestos en donde un grupo hidroxi, amino o tiol se une a cualquier grupo que, cuando el profármaco del compuesto activo se administra a un sujeto mamífero, se escinde para formar un grupo hidroxi, amino libre o mercapto libre, respectivamente. Ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados de acetato, formiato y benzoato de un grupo funcional hidroxi, o derivados de acetamida, formamida y benzamida de un grupo funcional amina en el compuesto activo y similares.

El término "*in vivo*" se refiere a un evento que tiene lugar en el cuerpo de un sujeto.

Las modalidades descritas en la presente también pretenden abarcar todos los compuestos farmacéuticamente aceptables de la Estructura (I), incluidas sales, estereoisómeros, tautómeros, polimorfos, solvatos, hidratos y

profármacos de los mismos.

Ciertas modalidades también pretenden abarcar los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos descritos. Estos productos pueden resultar de, por ejemplo, la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y similares del compuesto administrado, principalmente debido a procesos enzimáticos. Por consiguiente, las modalidades incluyen compuestos producidos por un proceso que comprende administrar un compuesto de esta descripción a un mamífero durante un período de tiempo suficiente para proporcionar un producto metabólico del mismo. Estos productos se identifican habitualmente mediante la administración de un compuesto radiomarcado de la descripción en una dosis detectable a un animal, tal como rata, ratón, conejillo de indias, mono o humano, permitiendo tiempo suficiente para que ocurra el metabolismo y aislando sus productos de conversión de la orina, sangre u otras muestras biológicas.

“Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es lo suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento a un grado útil de pureza de una mezcla de reacción y formulación en un agente terapéutico eficaz.

A menudo, las cristalizaciones producen un solvato de los compuestos descritos en la presente. Como se usa en la presente, el término "solvato" se refiere a un agregado que

comprende uno o más compuestos de la descripción con una o más moléculas de solvente. En algunas modalidades, el solvente es agua, en cuyo caso el solvato es un hidrato. De manera alternativa, en otras modalidades, el solvente es un solvente orgánico. Por lo tanto, los compuestos de la presente descripción pueden existir como un hidrato, que incluye un monohidrato, dihidrato, hemihidrato, sesquihidrato, trihidrato, tetrahidrato y similares, así como las formas solvatadas correspondientes. En algunos aspectos, los compuestos de la descripción son un solvato verdadero, mientras que en otros casos, los compuestos de la descripción simplemente retienen agua adventicia o es una mezcla de agua más algún solvente adventicio.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento de circunstancias descrito posteriormente puede presentarse o no, y que la descripción incluye instancias donde el evento o circunstancia ocurre y instancias en las que no ocurre. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que el radical arilo puede o no estar sustituido y que la descripción incluye tanto radicales arilo sustituidos como radicales arilo que no tienen sustitución.

Una "composición farmacéutica" se refiere a formulaciones de compuestos de la descripción y un medio generalmente aceptado en la técnica para la administración de compuestos de la descripción a mamíferos, por ejemplo,

humanos. Este medio incluye todos los portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables del mismo.

"Vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye, sin limitación cualquier adyuvante, vehículo, excipiente, deslizante, agente edulcorante, diluyente, conservador, tinte/colorante, potenciador del sabor, agente tensioactivo, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizador, agente isotónico, solvente o emulsionante.

Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto formado por los mismos átomos unidos por los mismos enlaces pero que tiene diferentes estructuras tridimensionales, que no son intercambiables. La presente descripción contempla varios estereoisómeros y mezclas de los mismos e incluye "enantiómeros", que se refiere a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares no superpuestas entre sí.

Los compuestos de la descripción (es decir, compuestos de la Estructura (I)) o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden contener uno o más centros de asimetría geométrica y, por lo tanto, pueden dar lugar a estereoisómeros tal como enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que se definen, en términos de estereoquímica absoluta, como (*R*)- o (*S*)- o, como (D)- o (L)- para aminoácidos. Por lo tanto, las modalidades incluyen todos estos isómeros posibles, así como sus formas

racémicas y ópticamente puras. Los isómeros ópticamente activos (+) y (-), (*R*)- y (*S*)-, o (D)- y (L)- se pueden preparar usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolver usando técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada. Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC). Cuando los compuestos descritos en la presente contienen enlaces dobles olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se propone que los compuestos incluyan tanto isómeros geométricos E como Z. Del mismo modo, también se propone que se incluyan todas las formas tautoméricas.

Las modalidades de la presente descripción incluyen todo tipo de rotámeros y estados conformacionalmente restringidos de un compuesto de la descripción. También se incluyen los atropisómeros, que son estereoisómeros que surgen debido a la rotación obstaculizada alrededor de un enlace individual, donde las diferencias de energía debido a la tensión estérica u otros contribuyentes crean una barrera a la rotación que es lo suficientemente alta como para

permitir el aislamiento de los conformadores individuales. A modo de ejemplo, ciertos compuestos de la descripción pueden existir como mezclas de atropisómeros o purificados o enriquecidos para la presencia de un atropisómero.

En algunas modalidades, los compuestos de la Estructura (I) son una mezcla de enantiómeros o diastereómeros. En otras modalidades, los compuestos de la Estructura (I) son sustancialmente un enantiómero o diastereómero.

Un "tautómero" se refiere a un cambio de protones de un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. Por lo tanto, las modalidades incluyen tautómeros de los compuestos descritos.

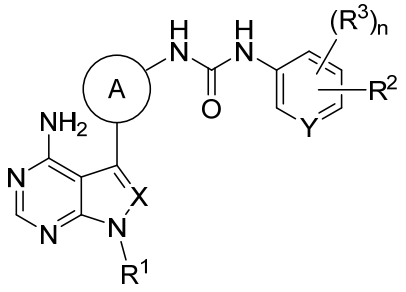
El protocolo de nomenclatura química y los diagramas de la estructura usados en la presente son una forma modificada del sistema de nomenclatura I.U.P.A.C., usando el programa de software ACD/Name Version 9.07 y/o el programa de nomenclatura de software ChemDraw Professional Version 17.0.0.206 (CambridgeSoft). Para los nombres químicos complejos empleados en la presente, un grupo sustituyente se nombra habitualmente antes del grupo al que se une. Por ejemplo, ciclopropiletilo comprende un elemento principal de etilo con un sustituyente ciclopropilo. Excepto como se describe a continuación, todos los enlaces se identifican en los diagramas de la estructura química del presente

documento, excepto por todos los enlaces en algunos átomos de carbono, que se supone que se unen a suficientes átomos de hidrógeno para completar la valencia.

Compuestos

La descripción proporciona compuestos incluidas sales, estereoisómeros y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son capaces de modular la actividad del inflamasoma NLRP3.

Las modalidades de la presente descripción proporcionan un compuesto que tiene la siguiente Estructura (I):



(I)

o una sal, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

A es C_6-C_{10} arileno, C_3-C_{10} cicloalquileno, heterociclileno de 3-10 miembros o heteroarileno de 5-6 miembros;

X es N o CR^4;

Y es N o CH;

R^1 es C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 hidroxilalquilo, C_3-C_{10}

cicloalquilo o heterociclilo de 3-10 miembros;

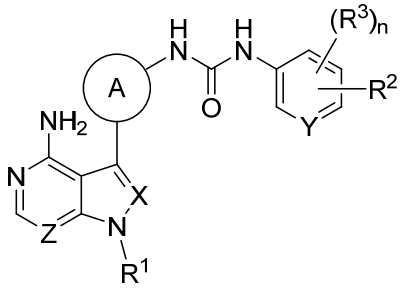
R^2 es heterociclilo de 3-10 miembros, heterociclilalquilo de 3-10 miembros, heterociclilalquenilo de 3-10 miembros, heterociclilcarbonilo de 3-10 miembros, heterocicliloxi de 3-10 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros;

R^3 es, en cada aparición, independientemente halo, ciano, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 haloalcoxi, o C_3-C_8 cicloalquilo;

R^4 es H, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo o C_3-C_8 cicloalquilo; y

n es 0, 1, 2, 3 o 4.

Otra modalidad proporciona un compuesto que tiene la siguiente Estructura (I):



(I)

o una sal, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

A es C_6-C_{10} arileno, C_3-C_{10} cicloalquileno, heterociclileno de 3-10 miembros o heteroarileno de 5-6 miembros;

X es N o CR^4;

Y es N o CH;

Z es N o CH;

R^1 es C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alquinilo, C_1-C_6 hidroxilalquilo, C_1-C_6 carboxialquilo, C_1-C_6 alcoxialquilo, C_3-C_{10} cicloalquilo, o heterociclilo de 3-10 miembros;

R^2 es heterociclilo de 3-10 miembros, heterociclilalquilo de 3-10 miembros, heterociclilalquenilo de 3-10 miembros, heterociclilcarbonilo de 3-10 miembros, heterocicliloxi de 3-10 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros, o

R^2 se une con una aparición de R^3 unido a un carbono adyacente a un carbono al cual R^2 está unido para formar un C_3-C_8 cicloalquilo;

R^3 es, en cada aparición, independientemente halo, ciano, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 haloalcoxi, o C_3-C_8 cicloalquilo;

R^4 es H, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo o C_3-C_8 cicloalquilo; y

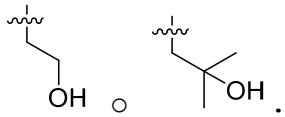
n es 0, 1, 2, 3 o 4.

En algunas modalidades, A es C_6-C_{10} arileno. En algunas modalidades específicas, A es fenileno. En ciertas modalidades, A es heteroarileno de 5-6 miembros. En ciertas modalidades específicas, A es piridinileno. En algunas modalidades, A es C_3-C_{10} cicloalquileno o heterociclileno de

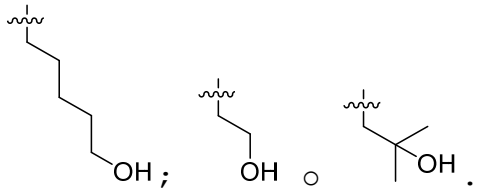
3-10 miembros. En modalidades más específicas, A está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, ciano, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 haloalcoxi, o C_3-C_8 cicloalquilo. En ciertas modalidades más específicas, A se sustituye con uno o más sustituyentes halo. En otras modalidades, A no está sustituido.

En ciertas modalidades, X es CR^4. En modalidades más específicas, R^4 es H o C_1-C_6 alquilo. En algunas modalidades, R^4 es H. En ciertas modalidades específicas, X es N.

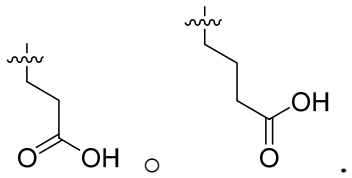
En algunas modalidades, R^1 es C_1-C_6 alquilo. En algunas modalidades más específicas, R^1 es metilo o iso-propilo. En ciertas modalidades, R^1 es C_1-C_6 hidroxilalquilo. En ciertas modalidades más específicas, R^1 tiene una de las siguientes estructuras:



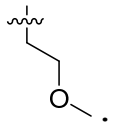
En algunas modalidades, R^1 tiene una de las siguientes estructuras:



En ciertas modalidades, R^1 es C_1-C_6 carboxialquilo. En modalidades más específicas, R^1 tiene una de las siguientes estructuras:

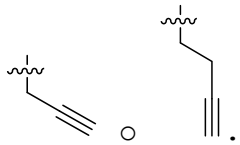


En algunas modalidades, R^1 es C_1-C_6 alcoxialquilo. En algunas modalidades, R^1 tiene la siguiente estructura:



En algunas modalidades, R^1 es C_3-C_{10} cicloalquilo. En modalidades más específicas, R^1 es ciclopropilo o ciclobutilo. En ciertas modalidades, R^1 es heterociclilo de 3-10 miembros. En ciertas modalidades, R^1 es oxetanilo, pirrolidinilo o piperidinilo. En ciertas modalidades, R^1 es oxetanilo, pirrolidinilo, azetidinilo o piperidinilo.

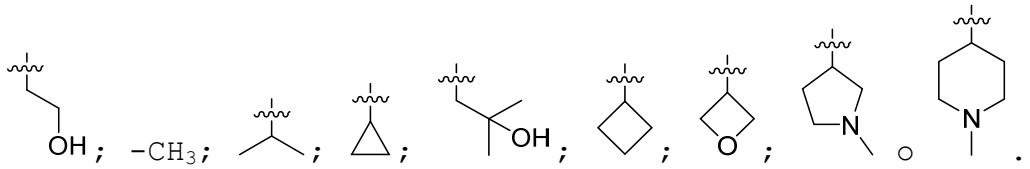
En algunas modalidades, R^1 es C_1-C_6 alquinilo. En ciertas modalidades, R^1 tiene una de las siguientes estructuras:



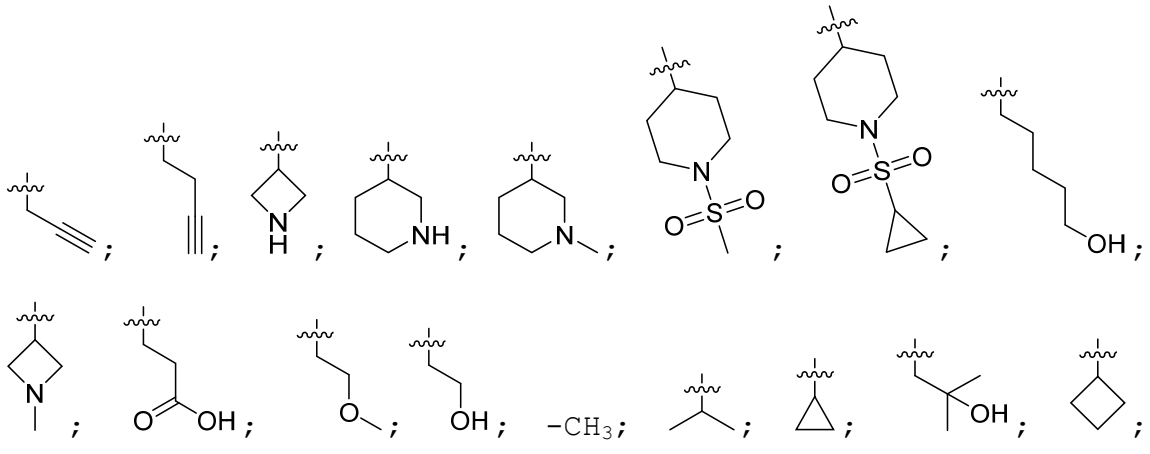
En algunas modalidades, R^1 está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, ciano, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 haloalcoxi o C_3-C_8 cicloalquilo. En algunas modalidades, R^1 está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, ciano, C_1-C_6

alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 haloalcoxi, -$S(O)_2CH_3$, -$S(O)_2$ciclopropilo o C_3-C_8 cicloalquilo. En modalidades más específicas, R^1 se sustituye con uno o más sustituyentes C_1-C_6 alquilo. En otras modalidades, R^1 no está sustituido.

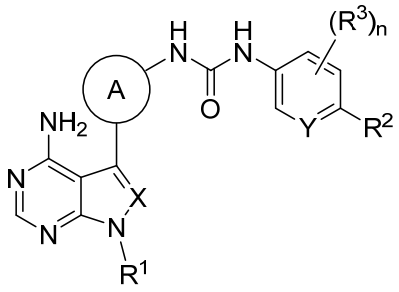
En ciertas modalidades específicas, R^1 tiene una de las siguientes estructuras:



En algunas modalidades, R^1 tiene una de las siguientes estructuras:



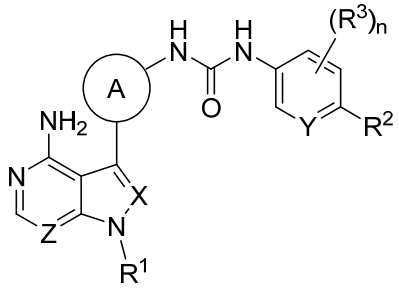
En algunas modalidades específicas, el compuesto tiene la siguiente Estructura (Ia):



(Ia)

o una sal, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades específicas, el compuesto tiene la siguiente Estructura (Ia):

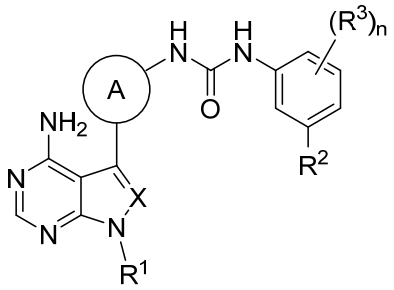


(Ia)

o una sal, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, Y es N. En otras modalidades, Y es CH.

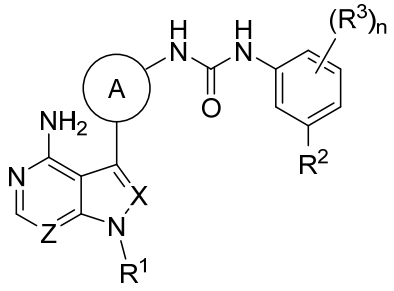
En ciertas modalidades específicas, el compuesto tiene la siguiente Estructura (Ib):



(Ib)

o una sal, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

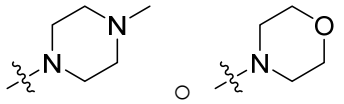
En ciertas modalidades específicas, el compuesto tiene la siguiente Estructura (Ib):



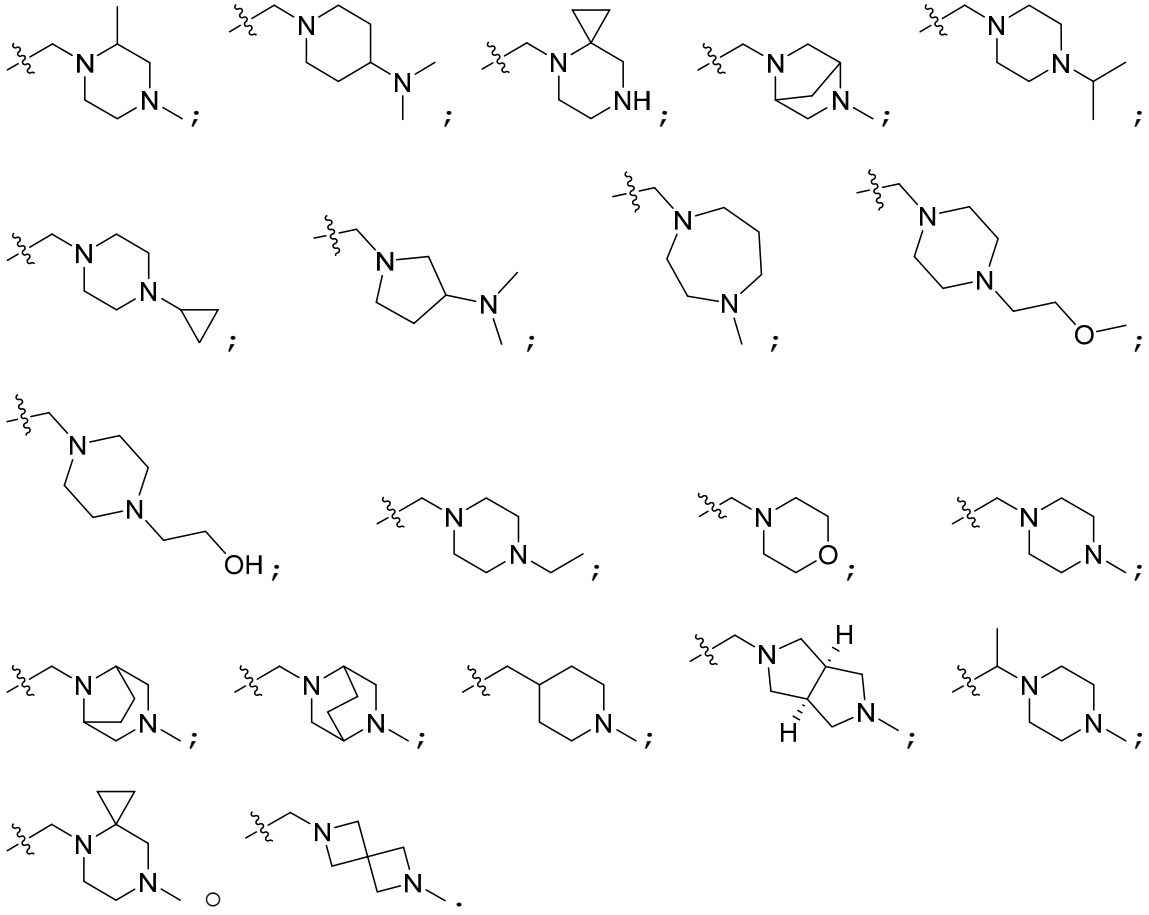
(Ib)

o una sal, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

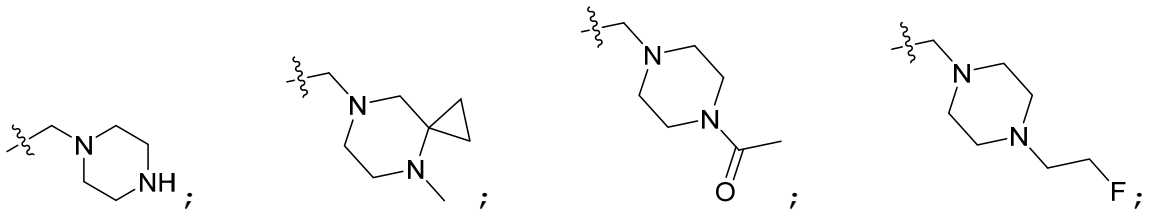
En algunas modalidades, R^2 es heterociclilo de 3-10 miembros. En algunas modalidades específicas, R^2 es morfolino. En otras modalidades específicas, R^2 es piperazinilo. En algunas modalidades más específicas, R^2 tiene una de las siguientes estructuras:

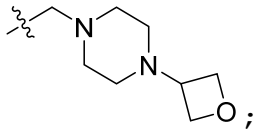
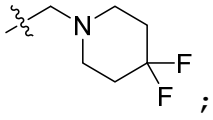
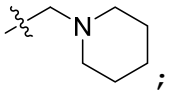
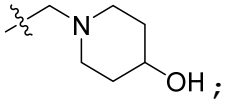
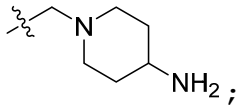
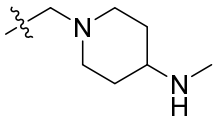
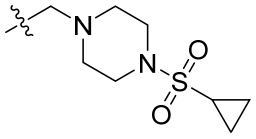
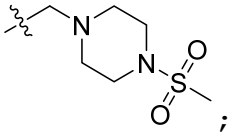
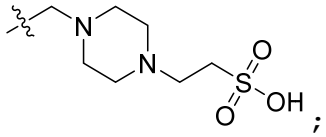
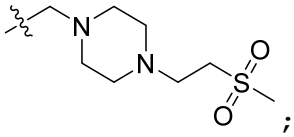
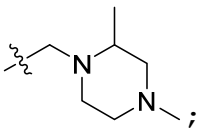
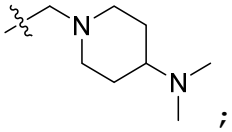
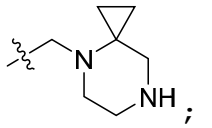
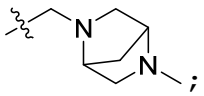
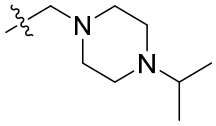
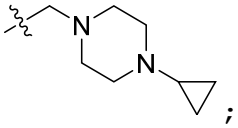
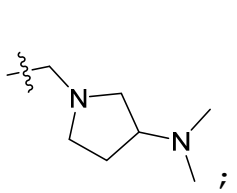
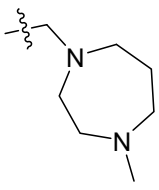
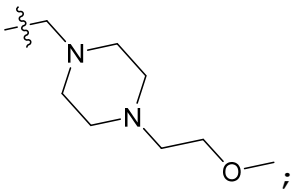
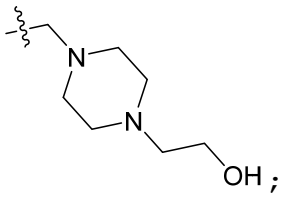
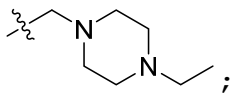
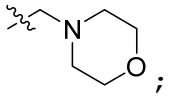
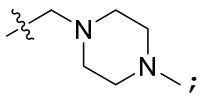
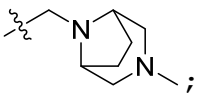
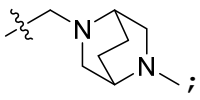
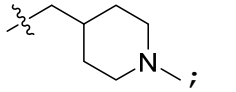
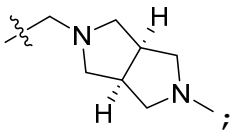
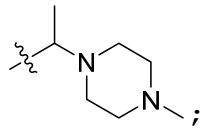
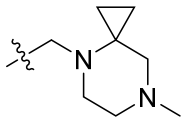
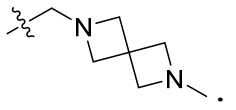
 o .

En algunas modalidades, R^2 es heterociclilalquilo de 3-10 miembros. En ciertas modalidades más específicas, R^2 tiene una de las siguientes estructuras:

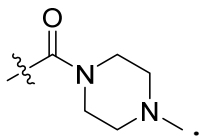


En algunas modalidades más específicas, R^2 tiene una de las siguientes estructuras:

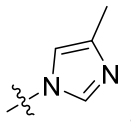



;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

o

.

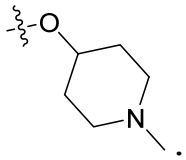
En algunas modalidades, R^2 es heterociclilcarbonilo de 3-10 miembros. En ciertas modalidades más específicas, R^2 tiene la siguiente estructura:



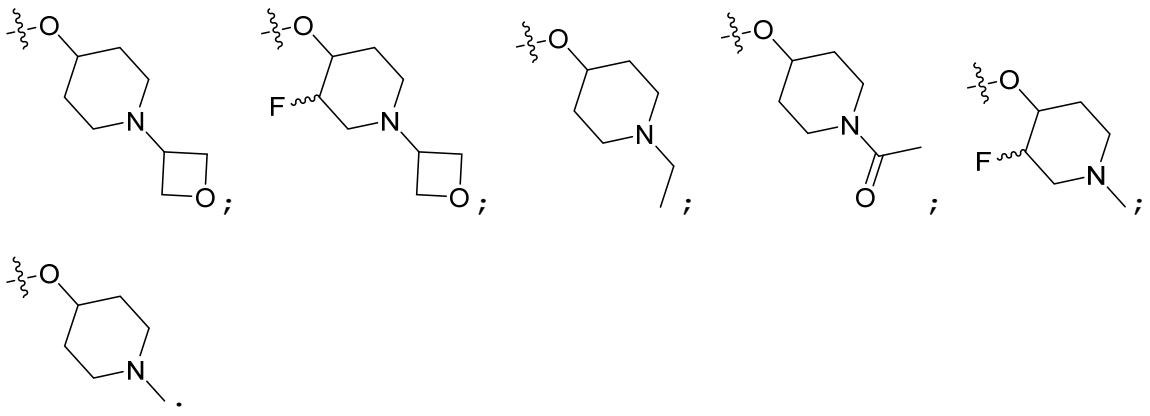
En algunas modalidades, R^2 es heteroarilo de 5-6 miembros. En algunas modalidades más específicas, R^2 tiene la siguiente estructura:



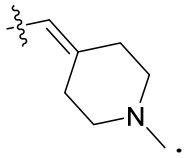
En algunas modalidades, R^2 es heterocicliloxi de 3-10 miembros. En ciertas modalidades más específicas, R^2 tiene la siguiente estructura:



En algunas modalidades, R^2 tiene una de las siguientes estructuras:

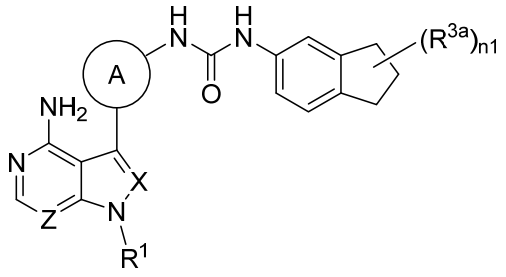


En algunas modalidades más específicas, R^2 tiene la siguiente estructura:



En algunas modalidades, n es 0. En algunas modalidades, n es 1 o 2. En ciertas modalidades, n es 1. En algunas modalidades, R^3 es halo, ciano, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 haloalcoxi, o C_3-C_8 cicloalquilo. En ciertas modalidades específicas, R^3 es metilo, cloro, fluoro, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi o ciclopropilo. En algunas modalidades específicas, n es 1 o 2 y R^3 es halo, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 haloalcoxi, o C_3-C_8 cicloalquilo. En algunas modalidades, n es 1 y R^3 es halo, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 haloalcoxi, o C_3-C_8 cicloalquilo. En algunas modalidades, n es 1 y R^3 es metilo, cloro, fluoro, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi o ciclopropilo.

En algunas modalidades, el compuesto tiene la siguiente Estructura (Ic):



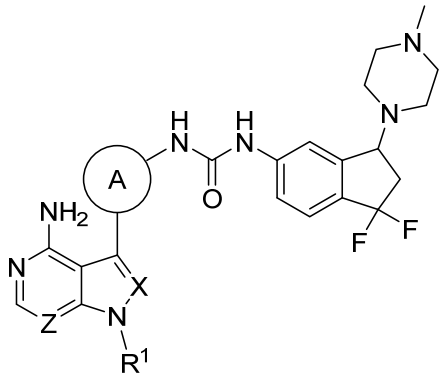
(Ic)

o una sal, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^{3a} es halo o heterociclilo de 3-10 miembros; y

n1 es 1, 2 o 3.

En algunas modalidades, R^{3a} es fluoro o piperazinilo. En modalidades más específicas, el compuesto tiene la siguiente Estructura (Ic1):



(Ic1)

o una sal, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

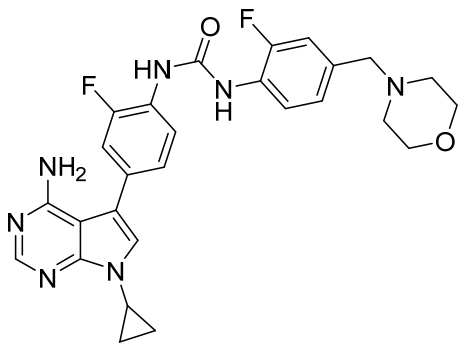
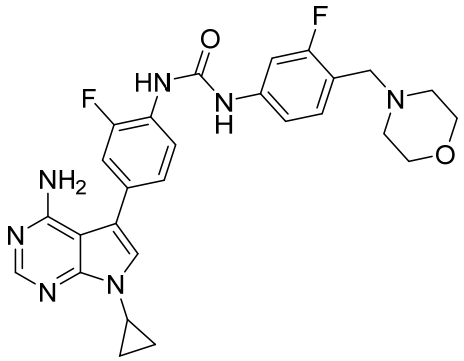
En una cierta modalidad, el compuesto de la Estructura (I) es un modulador del inflamasoma NLRP3. En algunas modalidades, el compuesto de la Estructura (I) es un modulador del inflamasoma NLRP3 en un paciente o en una muestra biológica.

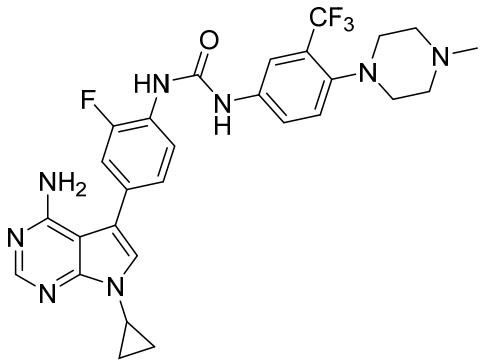
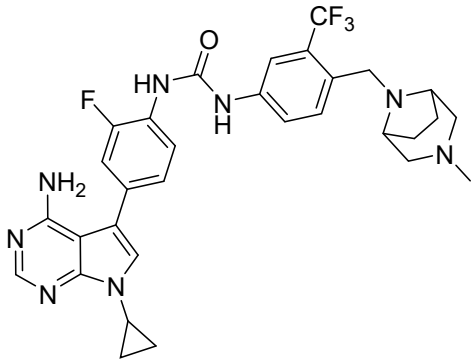
En una modalidad específica, el compuesto de la Estructura (I) es un inhibidor de NEK7. En algunas modalidades, el compuesto de la Estructura (I) es un

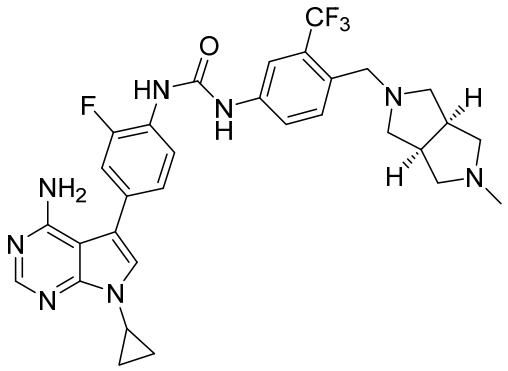
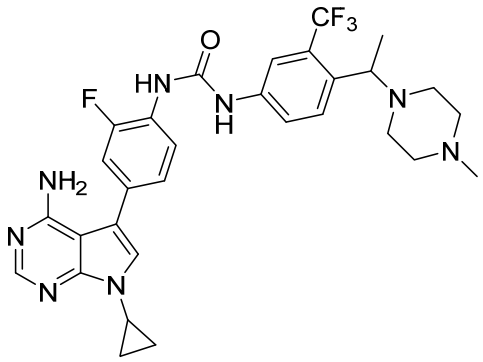
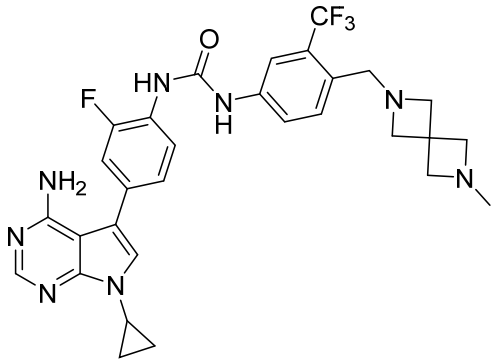
inhibidor de NEK7 en un paciente o en una muestra biológica.

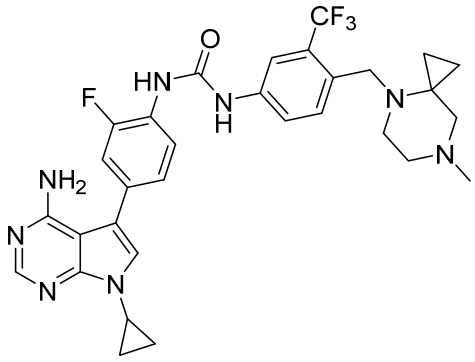
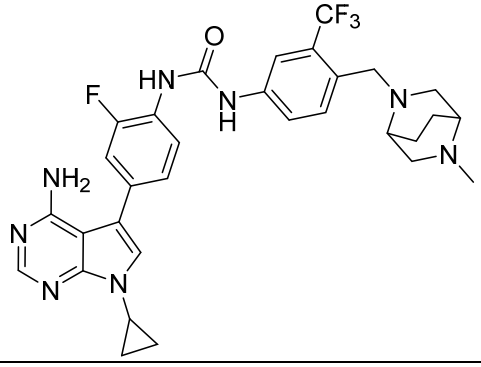
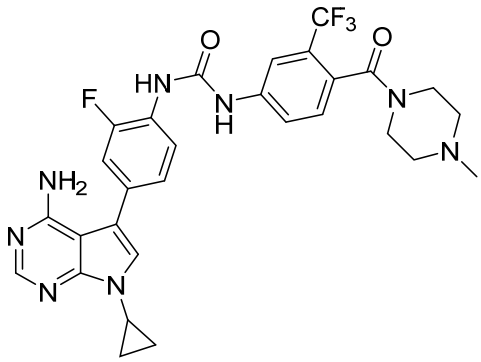
En varias modalidades diferentes, el compuesto tiene una de las estructuras establecidas en la Tabla 1 a continuación, o una sal, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo. Los compuestos en la Tabla 1 se prepararon como se describe en los Ejemplos o métodos conocidos en la técnica y se analizaron por espectrometría de masas y/o RMN ^{1}H.

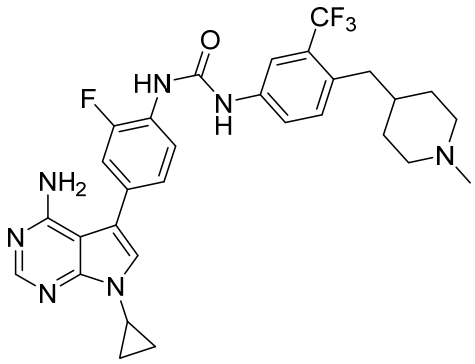
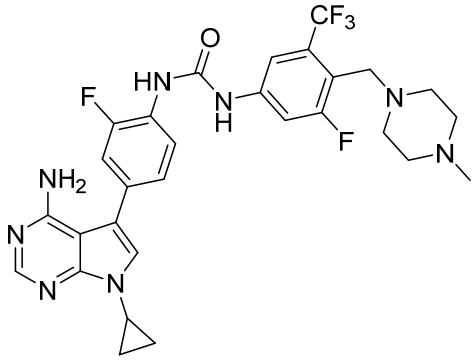
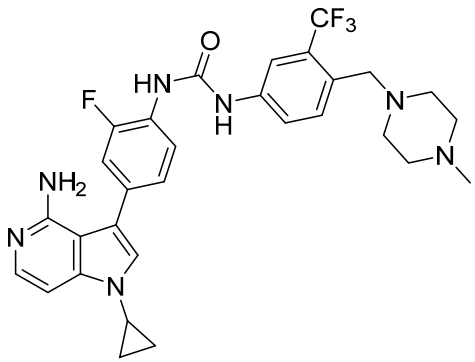
Tabla 1: Compuestos Representativos de la Estructura (I)

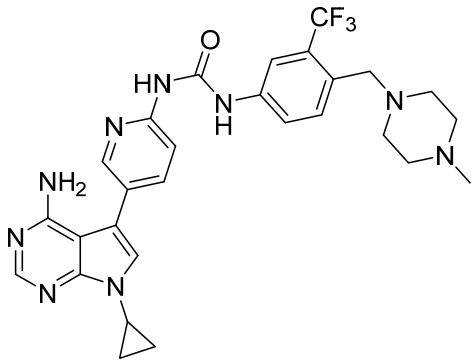
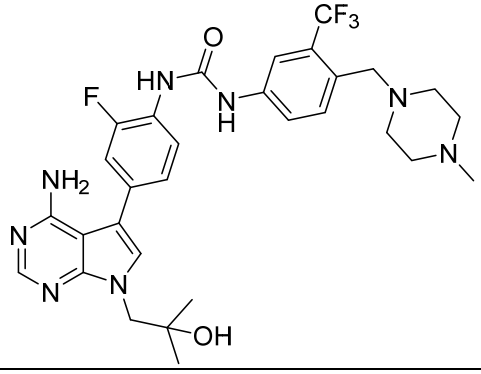
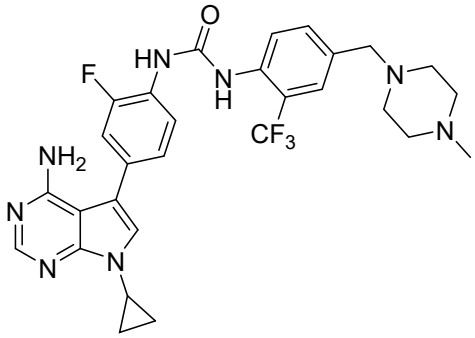
Com-puesto	Estructura	Nombre
I-1		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(2-fluoro-4-(morfolinometil)-fenil)urea
I-2		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-fluoro-4-(morfolinometil)-fenil)urea

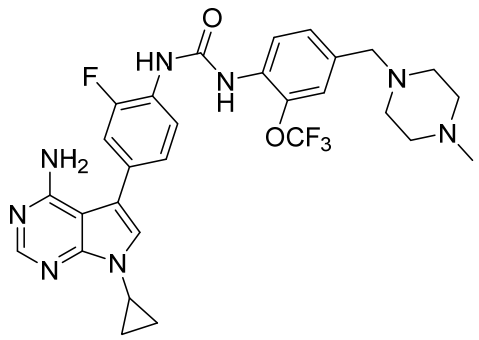
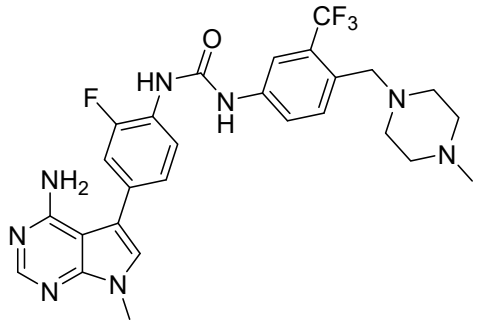
Com-puesto	Estructura	Nombre
I-3		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil)-fenil)urea
I-4		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il)metil)-3-(trifluorometil)-fenil)urea

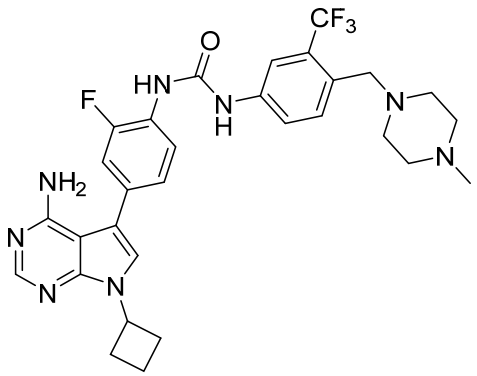
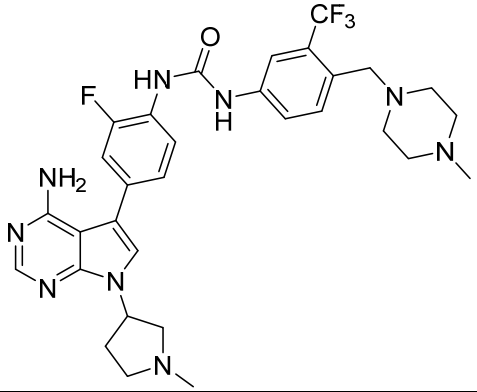
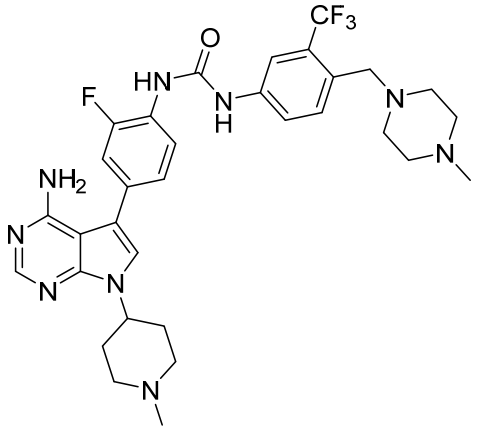
Com-puesto	Estructura	Nombre
I-5		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-(((3aR,6aS)-5-metilhexa-hidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)-3-(trifluorometil)-fenil)urea
I-6		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-(1-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-3-(trifluorometil)-fenil)urea
I-7		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((6-metil-2,6-diazaespiro[3.3]-heptan-2-il)metil)-3-(trifluorometil)-fenil)urea

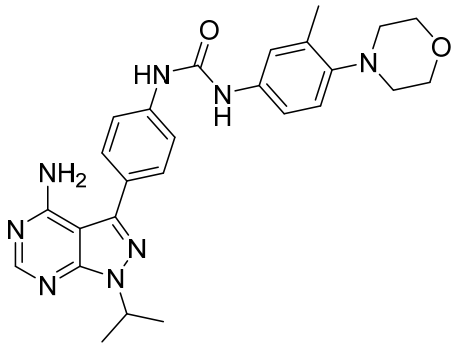
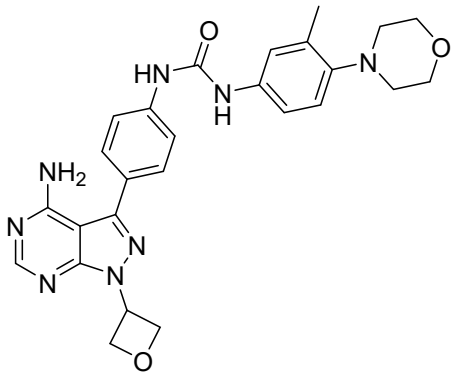
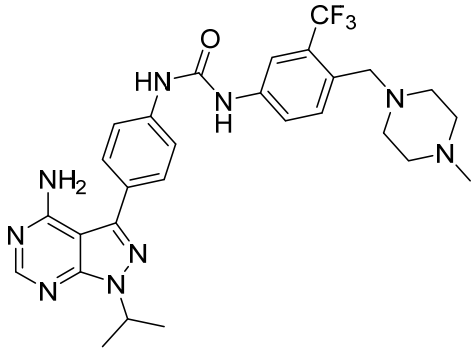
Com-puesto	Estructura	Nombre
I-8		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((7-metil-4,7-diazaespiro[2.5]octan-4-il)metil)-3-(trifluorometil)-fenil)urea
I-9		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((5-metil-2,5-diazabiciclo[2.2.2]octan-2-il)metil)-3-(trifluorometil)-fenil)urea
I-10		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-3-(trifluorometil)-fenil)urea

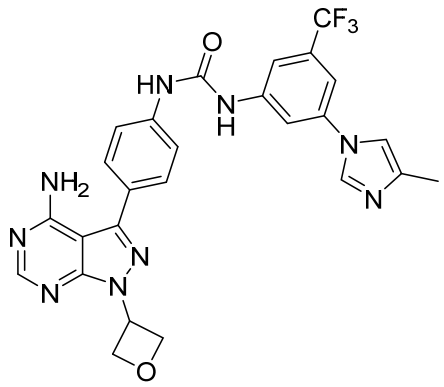
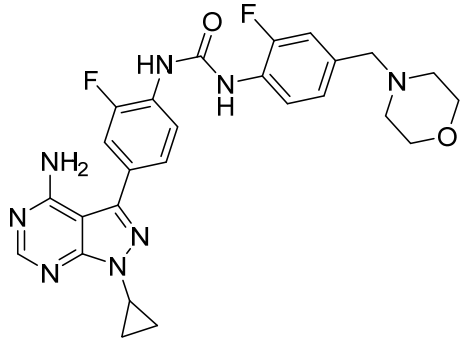
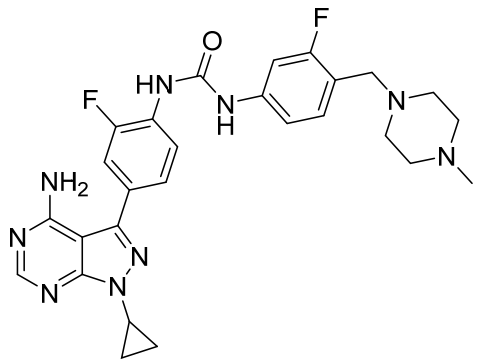
Com-puesto	Estructura	Nombre
I-11		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((1-metilpiperidin-4-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea
I-12		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-fluoro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)-fenil)urea
I-13		1-(4-(4-amino-1-ciclopropil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)-fenil)urea

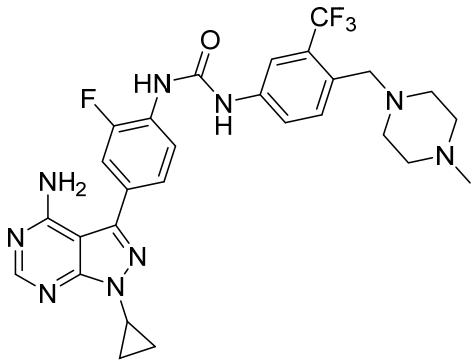
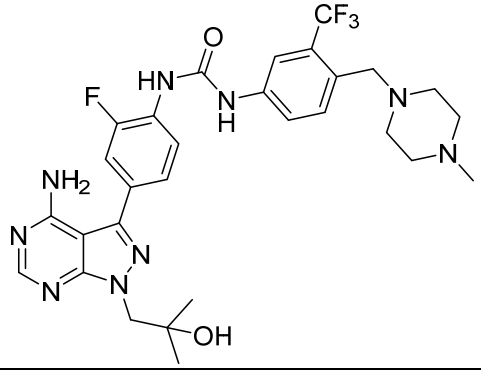
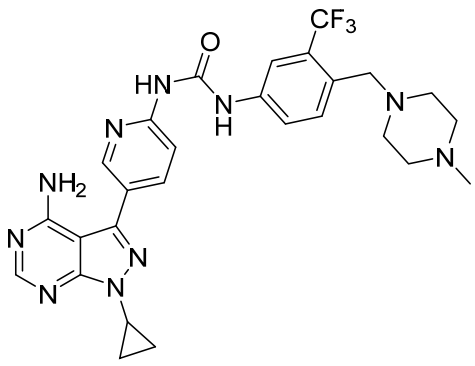
Com-puesto	Estructura	Nombre
I-14		1-(5-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)piridin-2-il)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)-fenil)urea
I-15		1-(4-(4-amino-7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)-fenil)urea
I-16		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-2-(trifluorometil)-fenil)urea

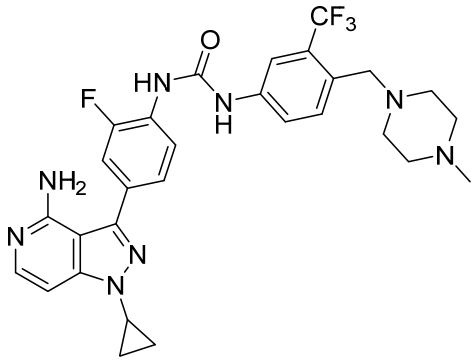
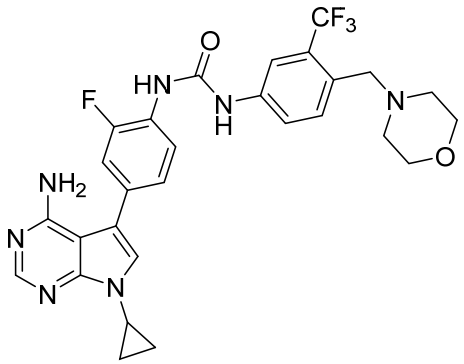
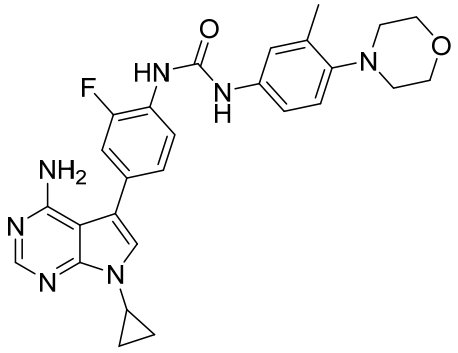
Com-puesto	Estructura	Nombre
I-17		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-2-(trifluorometoxi)-fenil)urea
I-18		1-(4-(4-amino-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)-fenil)urea

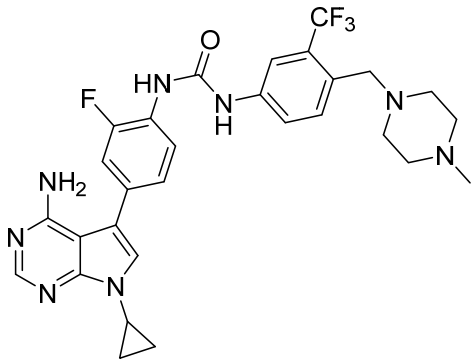
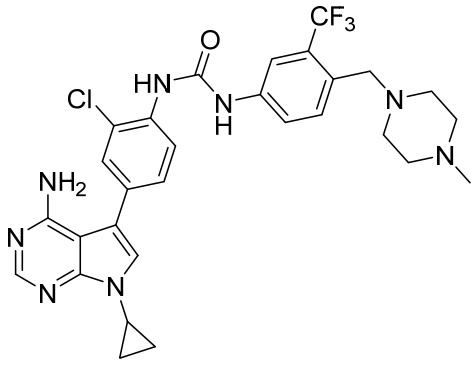
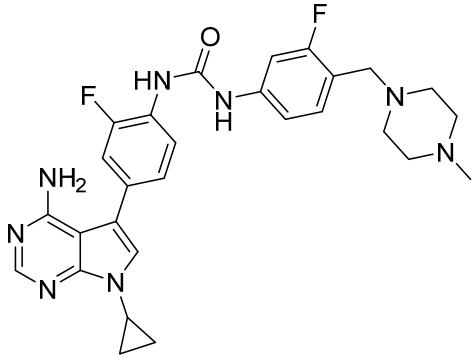
Com-puesto	Estructura	Nombre
I-19		1-(4-(4-amino-7-ciclobutil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)-fenil)urea
I-20		1-(4-(4-amino-7-(1-metilpirrolidin-3-il)-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)-fenil)urea
I-21		1-(4-(4-amino-7-(1-metilpiperidin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)-fenil)urea

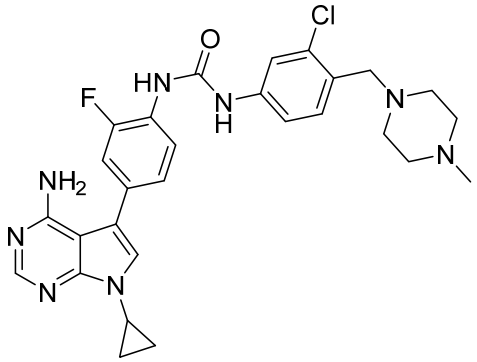
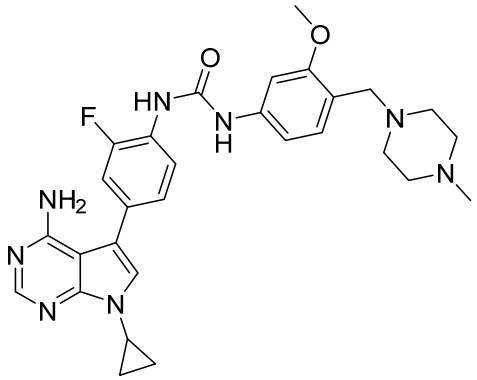
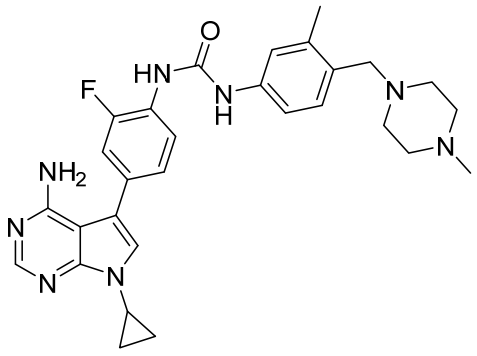
Com-puesto	Estructura	Nombre
I-22		1-(4-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil)-3-(3-metil-4-morfolinofenil)-urea
I-23		1-(4-(4-amino-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil)-3-(3-metil-4-morfolinofenil)-urea
I-24		1-(4-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)-fenil)urea

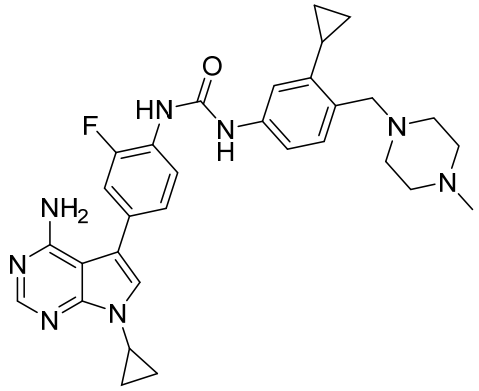
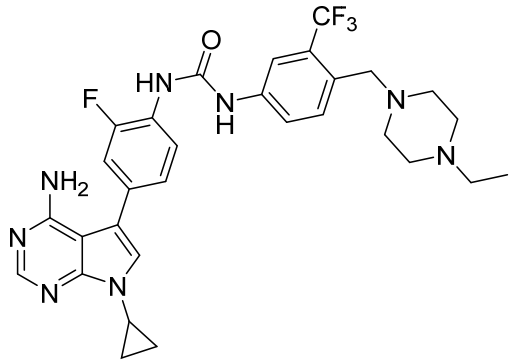
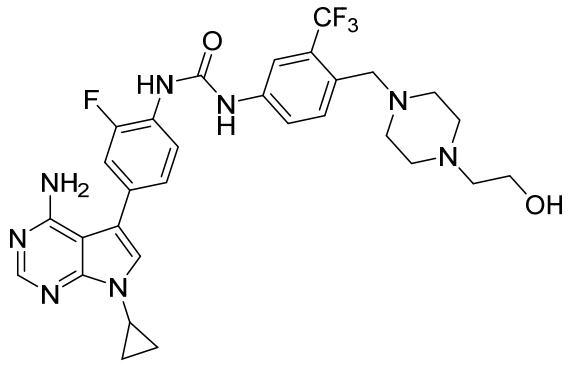
Com-puesto	Estructura	Nombre
I-25		1-(4-(4-amino-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil)-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)-fenil)urea
I-26		1-(4-(4-amino-1-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(2-fluoro-4-(morfolinometil)-fenil)urea
I-27		1-(4-(4-amino-1-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3-fluoro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-urea

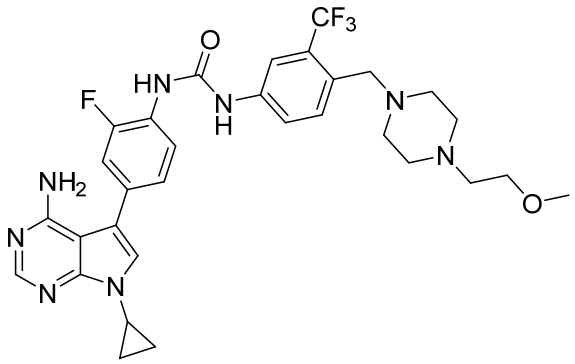
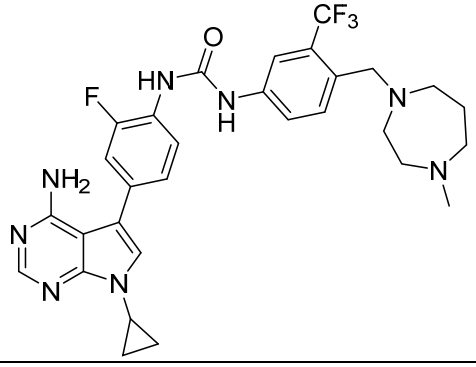
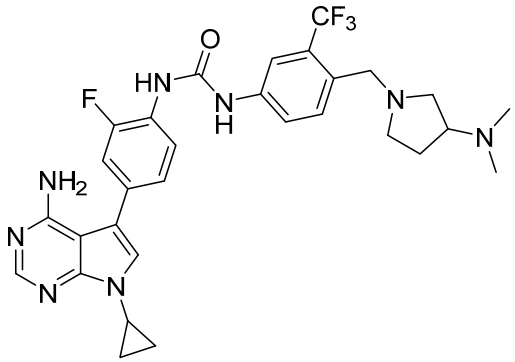
Com-puesto	Estructura	Nombre
I-28		1-(4-(4-amino-1-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil-)fenil)urea
I-29		1-(4-(4-amino-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)-fenil)urea
I-30		1-(5-(4-amino-1-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)piridin-2-il)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)-fenil)urea

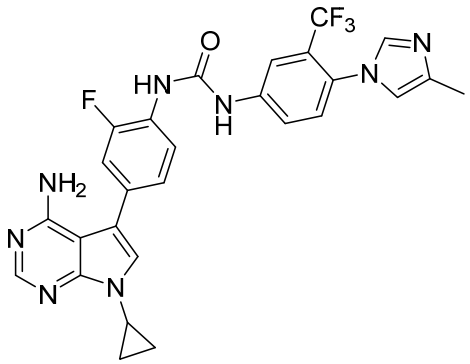
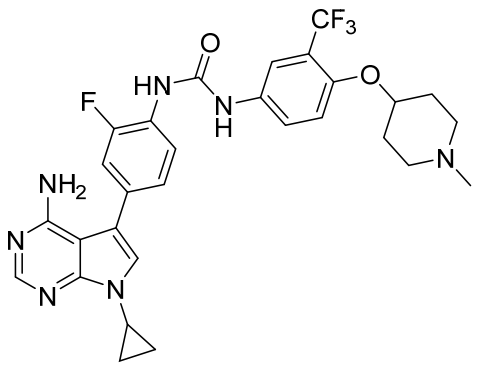
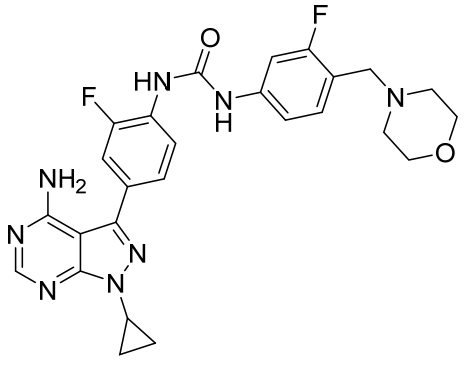
Com-puesto	Estructura	Nombre
I-31		1-(4-(4-amino-1-ciclopropil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)-fenil)urea
I-32		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-(morfolinometil)-3-(trifluorometil)-fenil)urea
I-33		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-metil-4-morfolinofenil)-urea

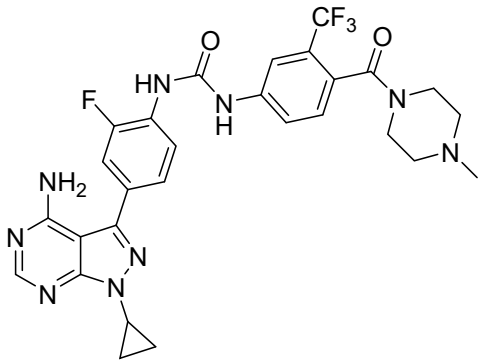
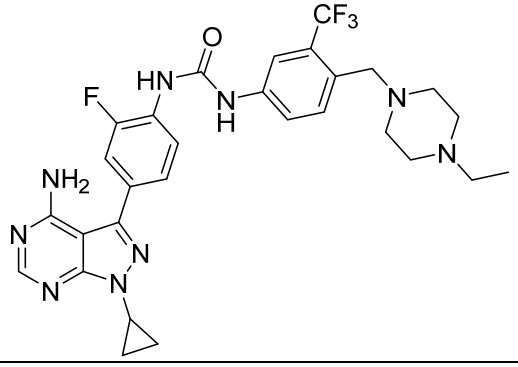
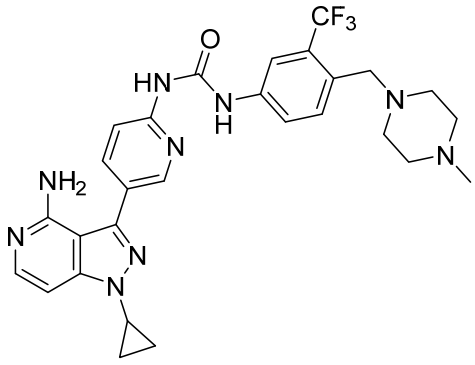
Com-puesto	Estructura	Nombre
I-34		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)-fenil)urea
I-35		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-clorofenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)-fenil)urea
I-36		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-fluoro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-urea

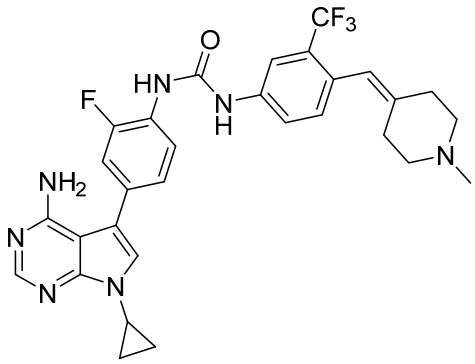
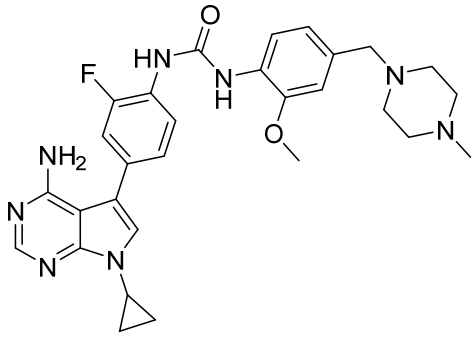
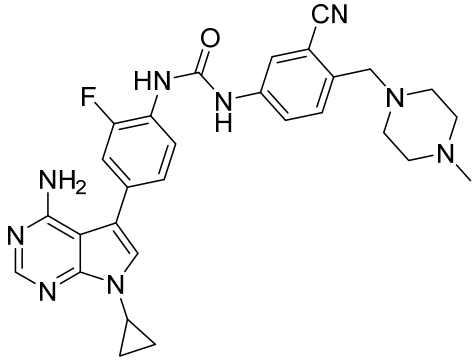
Com-puesto	Estructura	Nombre
I-37		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-cloro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-urea
I-38		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-metoxi-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-urea
I-39		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-metil-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-urea

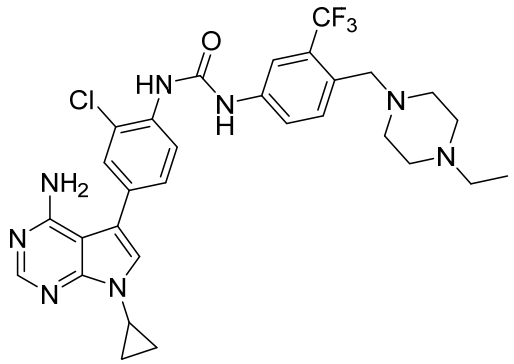
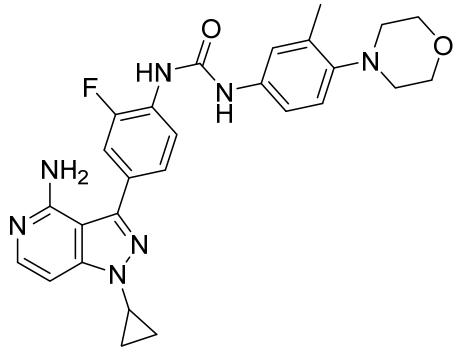
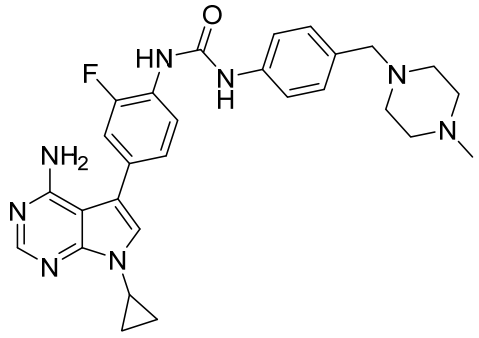
Com-puesto	Estructura	Nombre
I-40		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-ciclopropil-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-urea
I-41		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)-fenil)urea
I-42		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)-fenil)urea

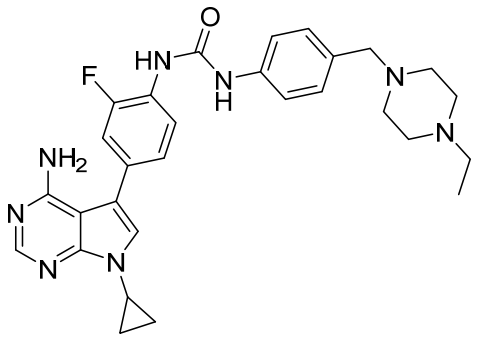
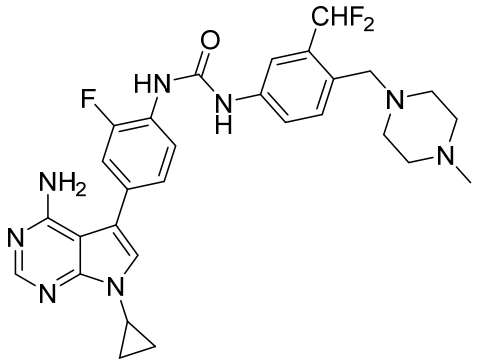
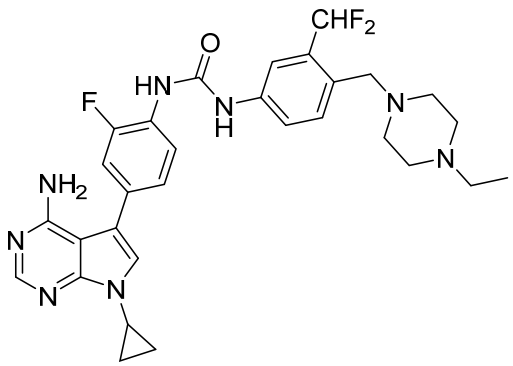
Compuesto	Estructura	Nombre
I-43		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea
I-44		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea-
I-45		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea

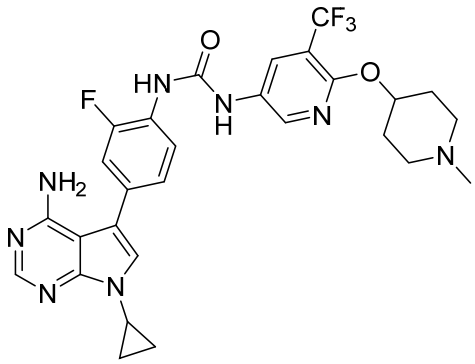
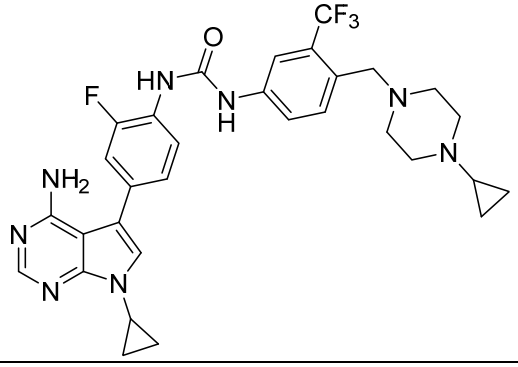
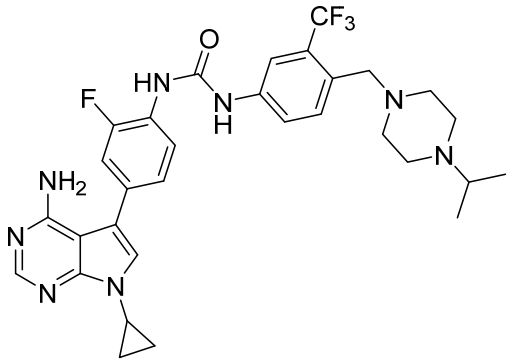
Com-puesto	Estructura	Nombre
I-46		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-fenil)urea
I-47		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)-3-(trifluorometil)-fenil)urea
I-48		1-(4-(4-amino-1-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3-fluoro-4-(morfolinometil)-fenil)urea

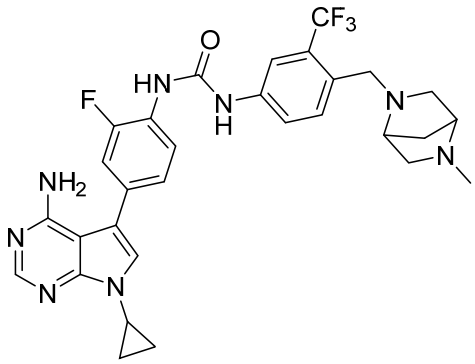
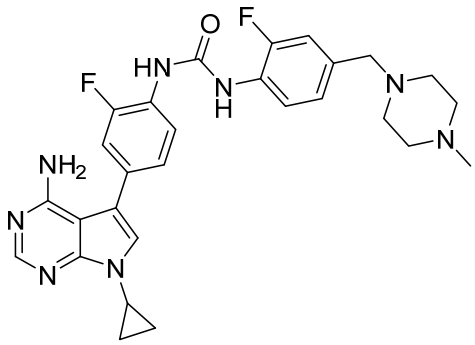
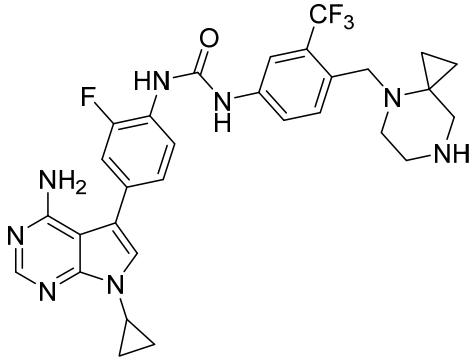
Com-puesto	Estructura	Nombre
I-49		1-(4-(4-amino-1-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-3-(trifluorometil)-fenil)urea
I-50		1-(4-(4-amino-1-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)-fenil)urea
I-51		1-(5-(4-amino-1-ciclopropil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)piridin-2-il)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)-fenil)urea

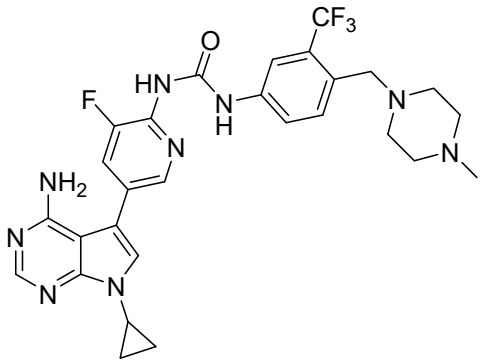
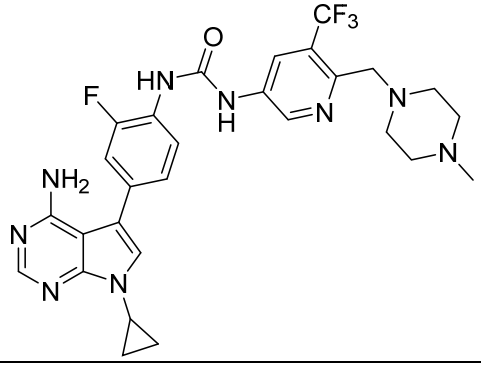
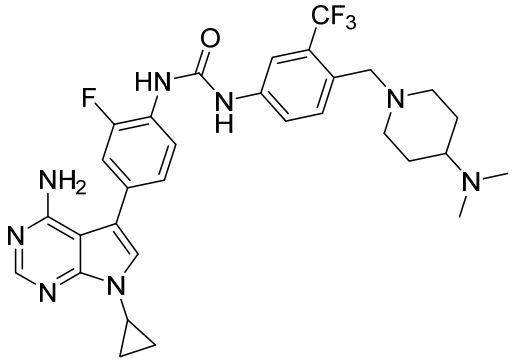
Com-puesto	Estructura	Nombre
I-52		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((1-metilpiperidin-4-iliden)metil)-3-(trifluorometil)-fenil)urea
I-53		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(2-metoxi-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-urea
I-54		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-ciano-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-urea

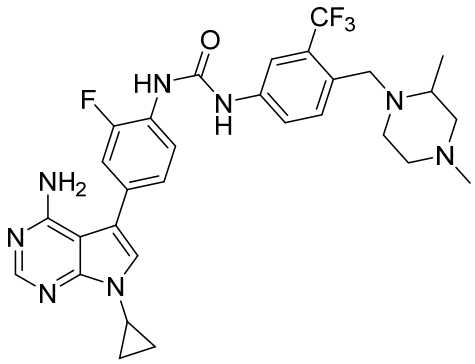
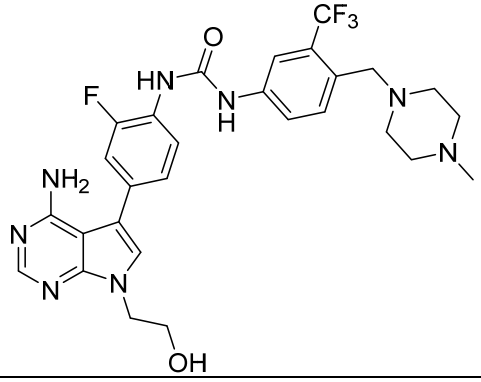
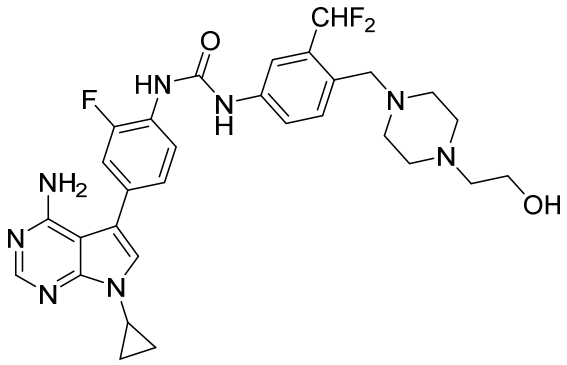
Com-puesto	Estructura	Nombre
I-55		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-clorofenil)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)-fenil)urea
I-56		1-(4-(4-amino-1-ciclopropil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3-metil-4-morfolinofenil)-urea
I-57		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-urea

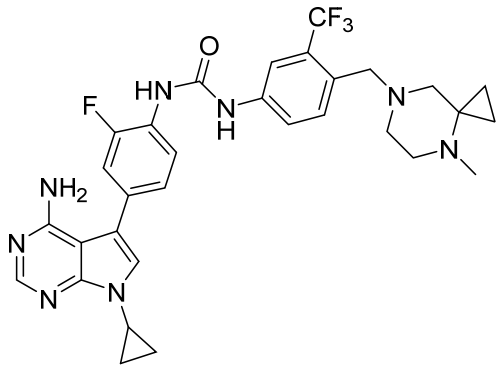
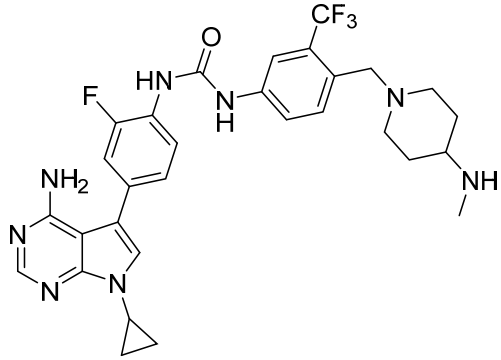
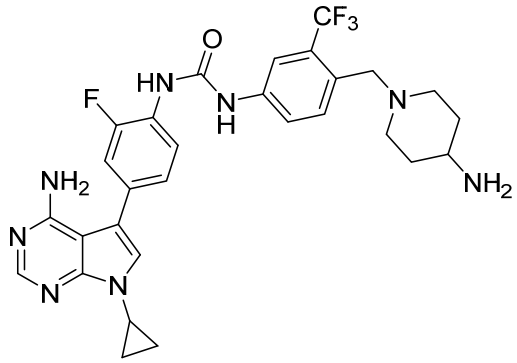
Com-puesto	Estructura	Nombre
I-58		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)fenil)-urea
I-59		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(difluorometil)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-urea
I-60		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(difluorometil)-4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)fenil)-urea

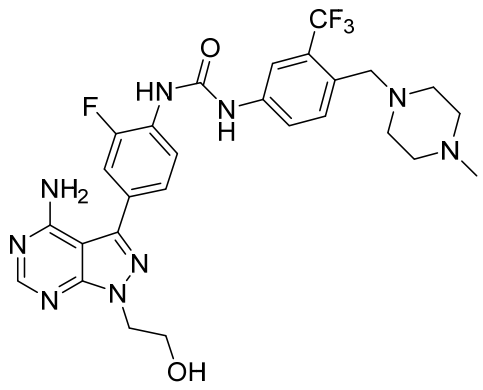
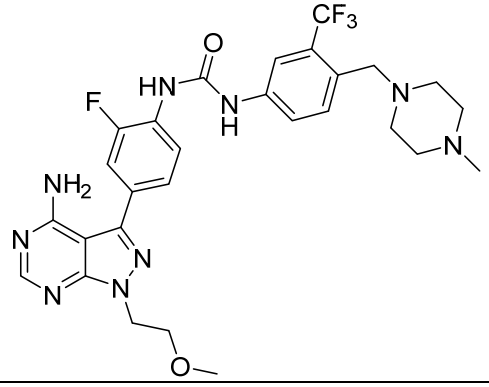
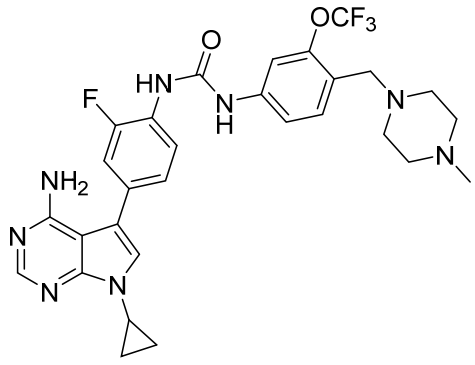
Com-puesto	Estructura	Nombre
I-61		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)-5-(trifluorometil)-piridin-3-il)urea
I-62		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-ciclopropilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)-fenil)urea
I-63		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)-fenil)urea

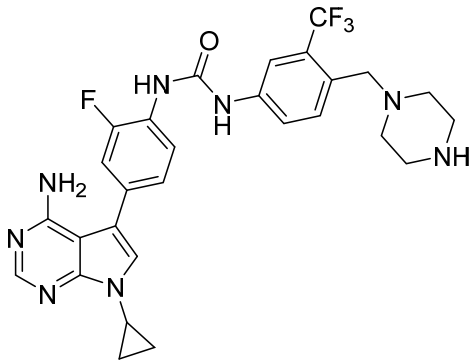
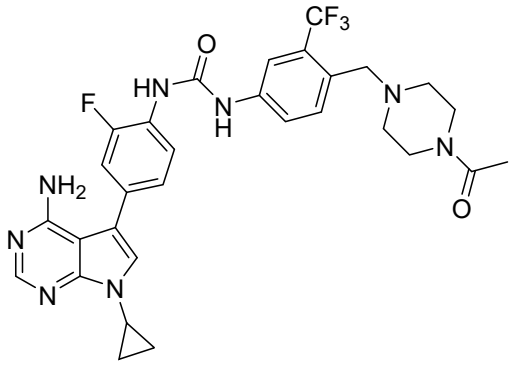
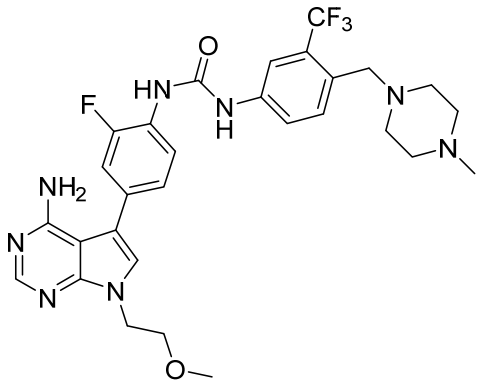
Compuesto	Estructura	Nombre
I-64		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((5-metil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)metil)-3-(trifluorometil)-fenil)urea
I-65		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(2-fluoro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-urea
I-66		1-(4-((4,7-diazaespiro[2.5]octan-4-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)urea

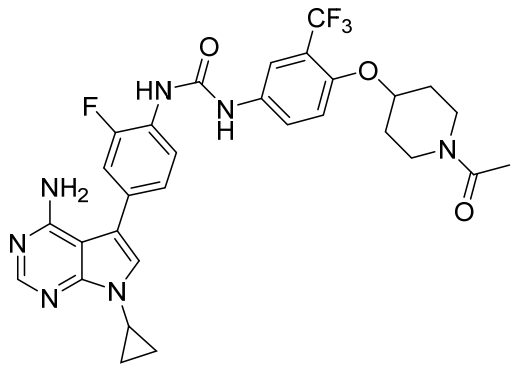
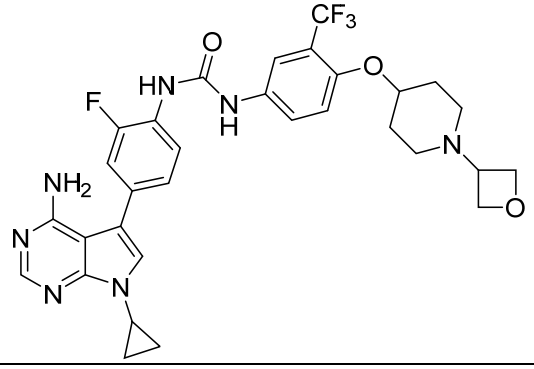
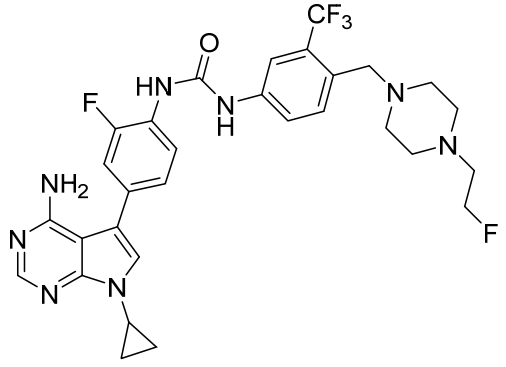
Com-puesto	Estructura	Nombre
I-67		1-(5-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-3-fluoropiridin-2-il)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)-fenil)urea
I-68		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)-piridin-3-il)urea
I-69		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-(dimetilamino)-piperidin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)-fenil)urea

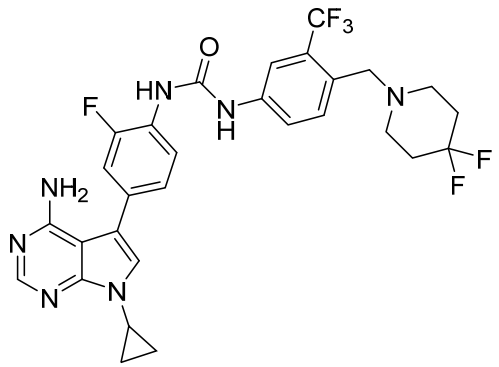
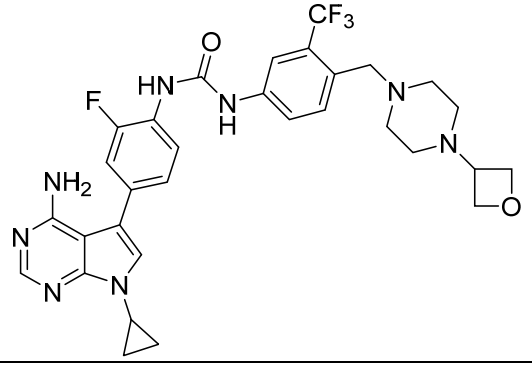
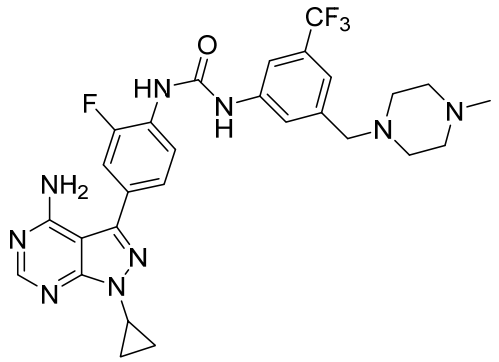
Com-puesto	Estructura	Nombre
I-70		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((2,4-dimetilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)-fenil)urea
I-71		1-(4-(4-amino-7-(2-hidroxietil)-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)-fenil)urea
I-72		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(difluorometil)-4-((4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-il)metil)fenil)-urea

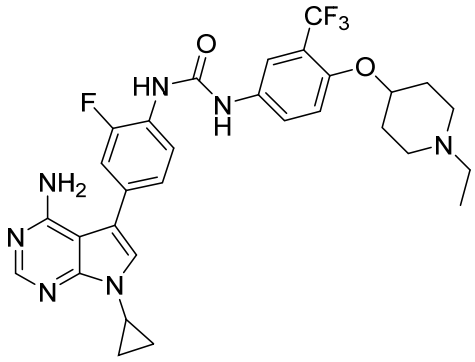
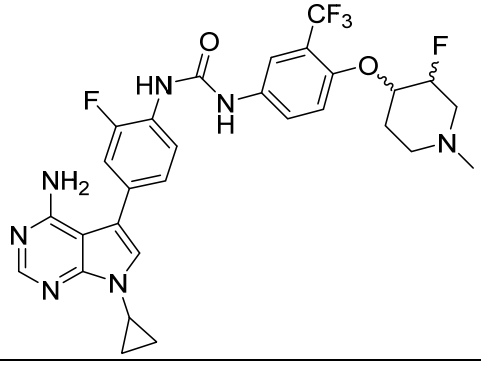
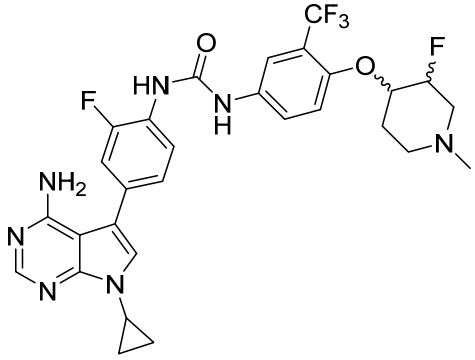
Com-puesto	Estructura	Nombre
I-73		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-metil-4,7-diazaespiro[2.5]octan-7-il)metil)-3-(trifluorometil)-fenil)urea
I-74		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-(metilamino)-piperidin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)-fenil)urea
I-75		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)-fenil)urea

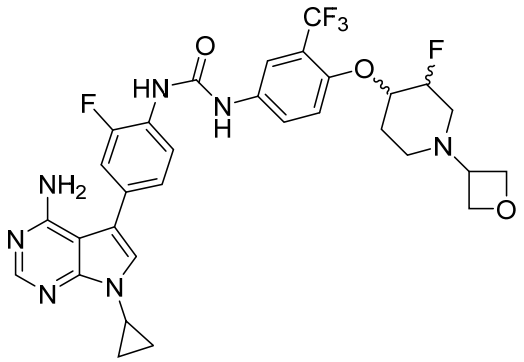
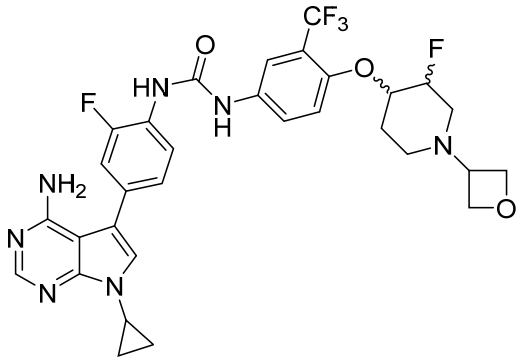
Com-puesto	Estructura	Nombre
I-76		1-(4-(4-amino-1-(2-hidroxietil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)-fenil)urea
I-77		1-(4-(4-amino-1-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)-fenil)urea
I-78		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometoxi)-fenil)urea

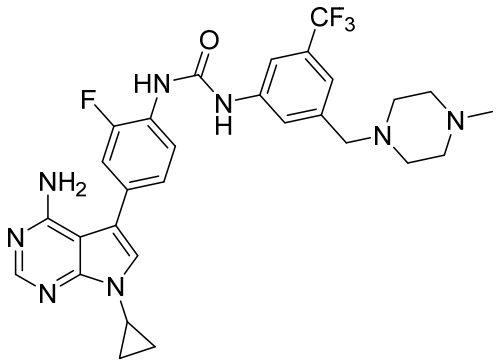
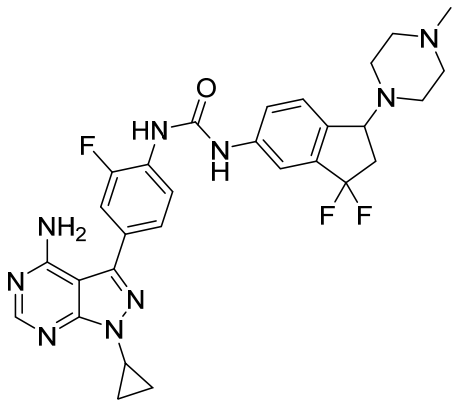
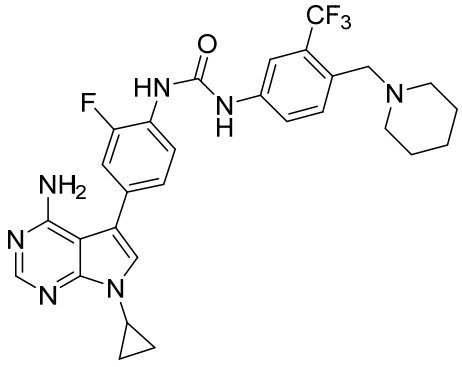
Com-puesto	Estructura	Nombre
I-79		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-(piperazin-1-ilmetil)-3-(trifluorometil)-fenil)urea
I-80		1-(4-((4-acetilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)-fenil)-3-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-urea
I-81		1-(4-(4-amino-7-(2-metoxietil)-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)-fenil)urea

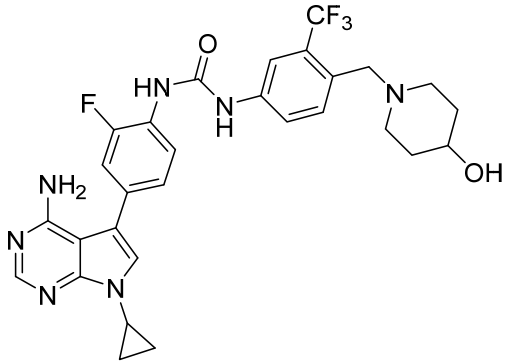
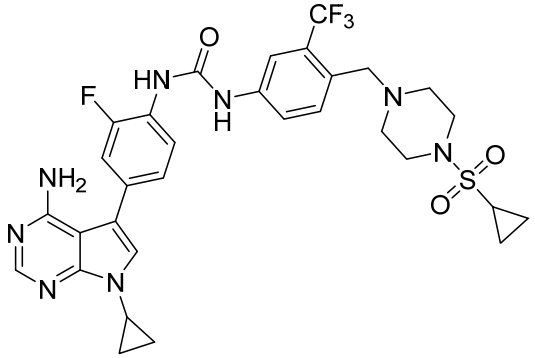
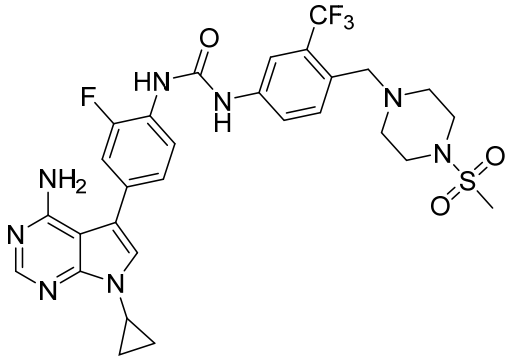
Com-puesto	Estructura	Nombre
I-82		1-(4-((1-acetilpiperidin-4-il)oxi)-3-(trifluorometil)-fenil)-3-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-urea
I-83		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)oxi)-3-(trifluorometil)-fenil)urea
I-84		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-(2-fluoroetil)-piperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)-fenil)urea

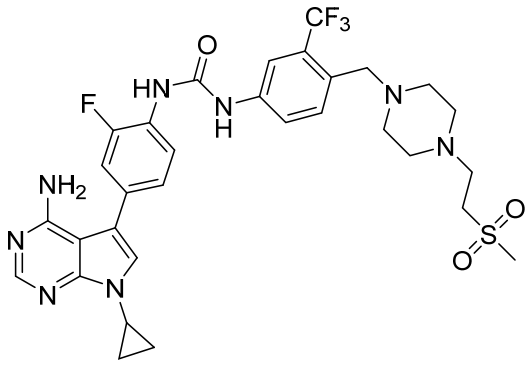
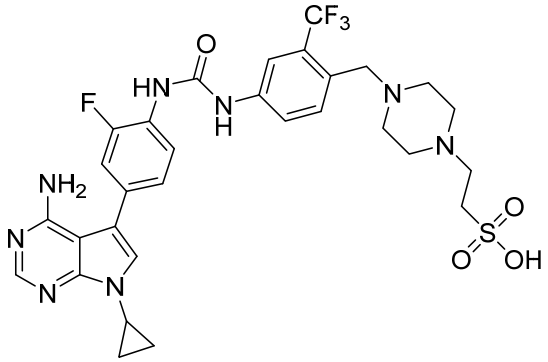
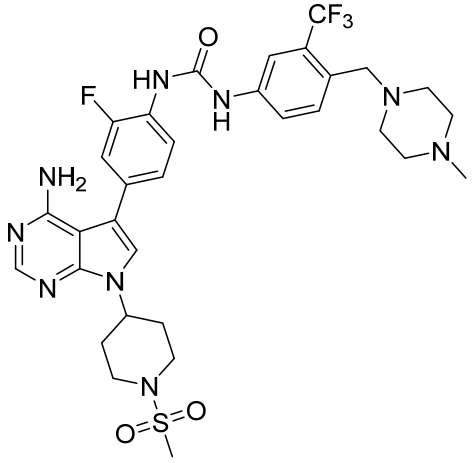
Com-puesto	Estructura	Nombre
I-85		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)-fenil)urea
I-86		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)-fenil)urea
I-87		1-(4-(4-amino-1-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)-fenil)urea

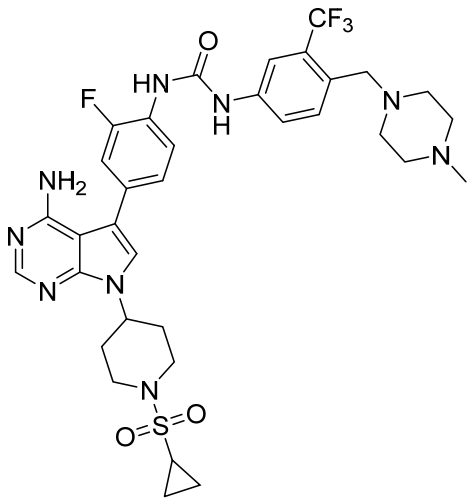
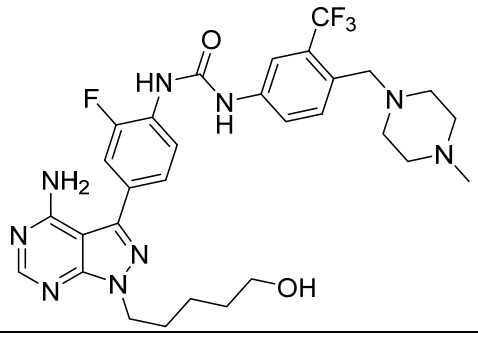
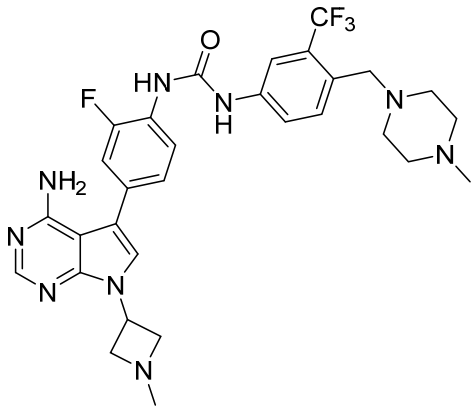
Com-puesto	Estructura	Nombre
I-88		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((1-etilpiperidin-4-il)oxi)-3-(trifluorometil)-fenil)urea
I-89		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-3-(trifluorometil)-fenil)urea (diastereómero #1)
I-90		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-3-(trifluorometil)-fenil)urea (diastereómero #2)

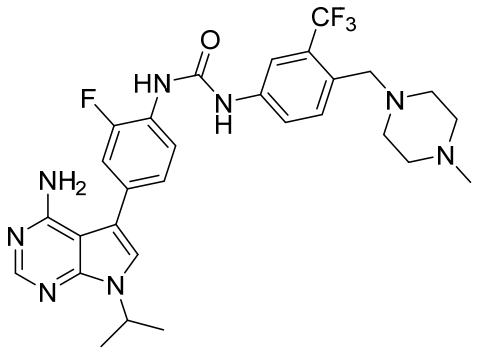
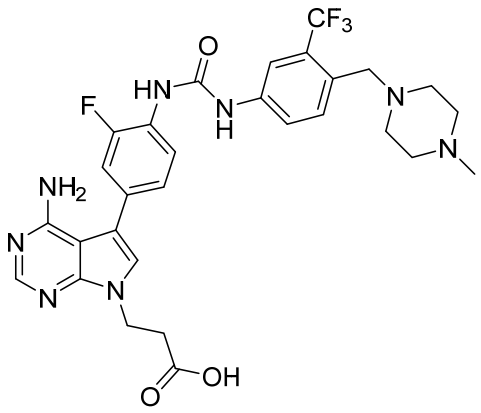
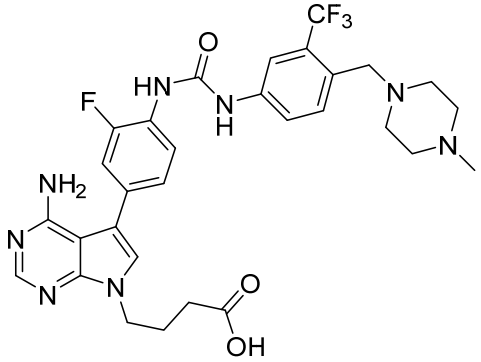
Com-puesto	Estructura	Nombre
I-91		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((3-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)oxi)-3-(trifluorometil)-fenil)urea (diastereómero #1)
I-92		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((3-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)oxi)-3-(trifluorometil)-fenil)urea (diastereómero #2)

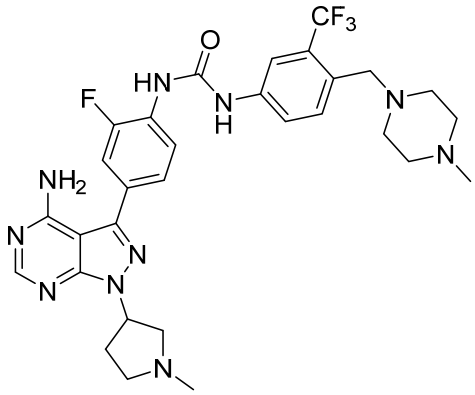
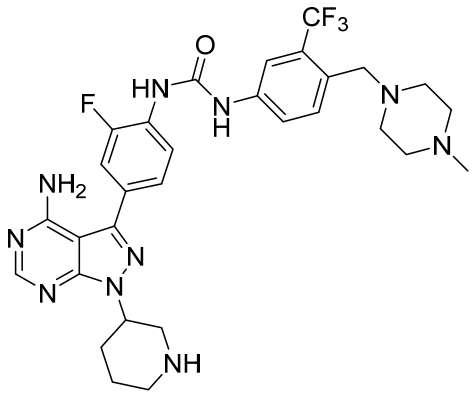
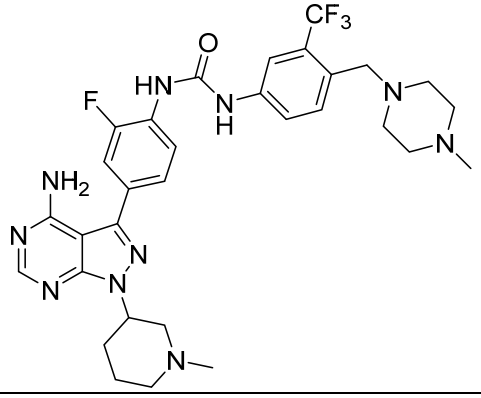
Com-puesto	Estructura	Nombre
I-93		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)-fenil)urea
I-94		1-(4-(4-amino-1-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3,3-difluoro-1-(4-metilpiperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)urea
I-95		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-(piperidin-1-ilmetil)-3-(trifluorometil)-fenil)urea

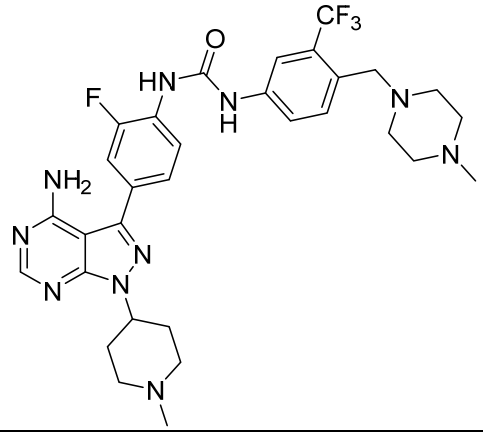
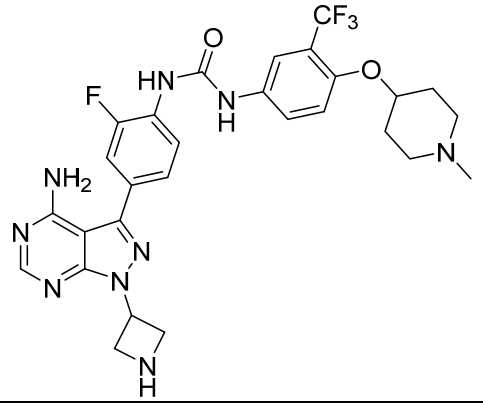
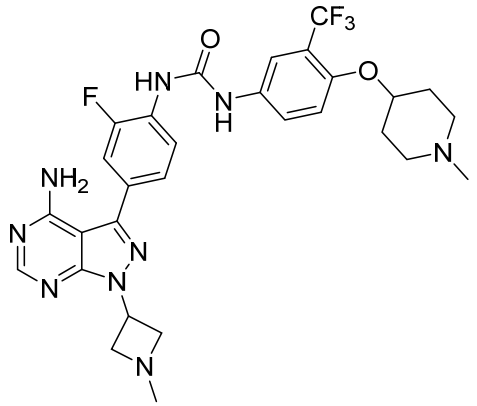
Com-puesto	Estructura	Nombre
I-96		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-hidroxipiperidin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)-fenil)urea
I-97		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-(ciclopropilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)-fenil)urea
I-98		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)-fenil)urea

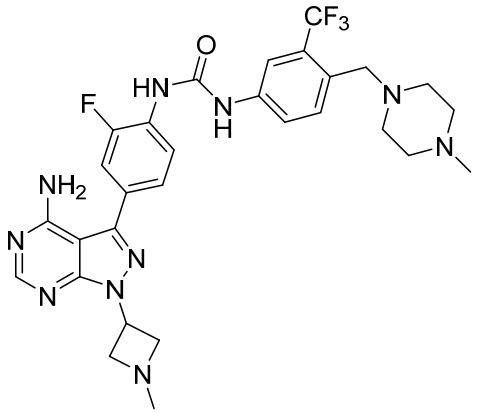
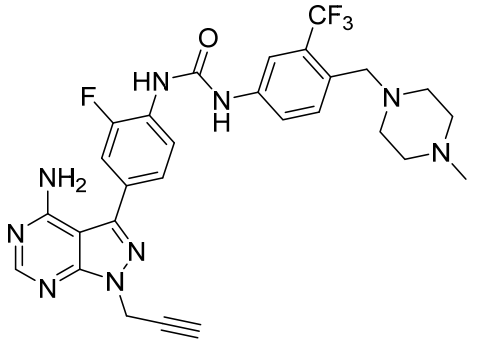
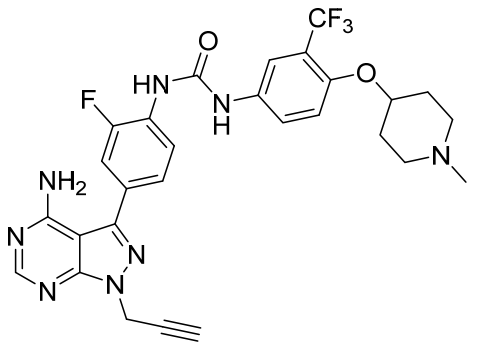
Com-puesto	Estructura	Nombre
I-99		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-(2-(metilsulfonil)etil)piperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)-fenil)urea
I-100		ácido 2-(4-(4-(3-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)ureido)-2-(trifluorometil)-bencil)piperazin-1-il)etan-1-sulfónico
I-101		1-(4-(4-amino-7-(1-(metilsulfonil)-piperidin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)-fenil)urea

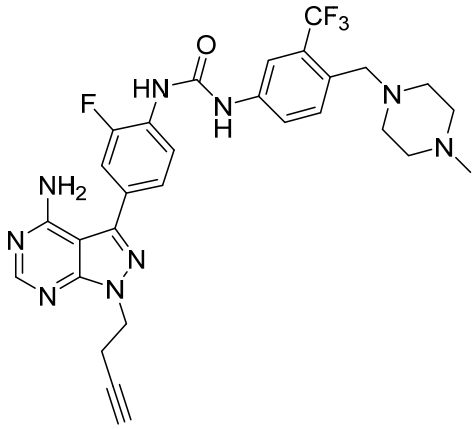
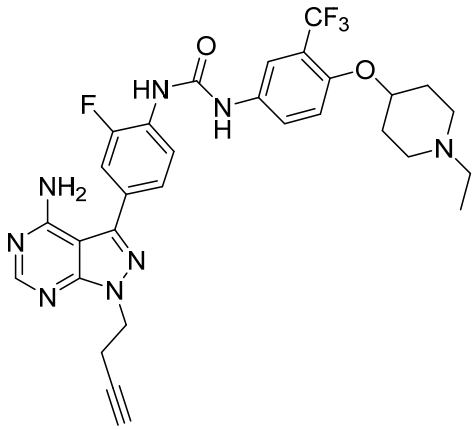
Com-puesto	Estructura	Nombre
I-102		1-(4-(4-amino-7-(1-(ciclopropil-sulfonil)piperidin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)-fenil)urea
I-103		1-(4-(4-amino-1-(5-hidroxipentil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)-fenil)urea
I-104		1-(4-(4-amino-7-(1-metilazetidin-3-il)-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)-fenil)urea

Com-puesto	Estructura	Nombre
I-105		1-(4-(4-amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)-fenil)urea
I-106		ácido 3-(4-amino-5-(3-fluoro-4-(3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)-fenil)ureido)fenil)-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)propanoico
I-107		ácido 4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-(3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)-fenil)ureido)fenil)-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)butanoico

Com-puesto	Estructura	Nombre
I-108		1-(4-(4-amino-1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)-fenil)urea
I-109		1-(4-(4-amino-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)-fenil)urea
I-110		1-(4-(4-amino-1-(1-metilpiperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)-fenil)urea

Com-puesto	Estructura	Nombre
I-111		1-(4-(4-amino-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)-fenil)urea
I-112		1-(4-(4-amino-1-(azetidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)-3-(trifluorometil)-fenil)urea
I-113		1-(4-(4-amino-1-(1-metilazetidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)-3-(trifluorometil)-fenil)urea

Com-puesto	Estructura	Nombre
I-114		1-(4-(4-amino-1-(1-metilazetidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)-fenil)urea
I-115		1-(4-(4-amino-1-(prop-2-in-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)-fenil)urea
I-116		1-(4-(4-amino-1-(prop-2-in-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)-3-(trifluorometil)-fenil)urea

Com-puesto	Estructura	Nombre
I-117		1-(4-(4-amino-1-(but-3-in-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)-fenil)urea
I-118		1-(4-(4-amino-1-(but-3-in-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((1-etilpiperidin-4-il)oxi)-3-(trifluorometil)-fenil)urea

Se comprende que en la presente descripción, las combinaciones de sustituyentes y/o variables de las fórmulas representadas son permisibles solo si estas contribuciones dan como resultado compuestos estables.

En una modalidad adicional, varios compuestos de la descripción que existen en forma de base libre o ácido se pueden convertir en sus sales farmacéuticamente aceptables

mediante tratamiento con la base o ácido inorgánico u orgánico apropiado mediante métodos conocidos por un experto en la técnica. Las sales de los compuestos de la descripción se pueden convertir en su forma de base libre o ácido mediante técnicas estándar.

Composiciones Farmacéuticas

Otras modalidades se refieren a composiciones farmacéuticas. La composición farmacéutica comprende uno cualquiera (o más) de los compuestos anteriores y un portador farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, la composición farmacéutica se formula para administración oral. En otras modalidades, la composición farmacéutica se formula para inyección. En aun más modalidades, las composiciones farmacéuticas comprenden un compuesto como se describe en la presente y un agente terapéutico adicional (por ejemplo, agente contra el cáncer). Ejemplos no limitantes de estos agentes terapéuticos se describen en la presente más adelante.

Las rutas de administración adecuadas incluyen, pero no se limitan a, administración oral, intravenosa, rectal, en aerosol, parenteral, oftálmica, pulmonar, transmucosa, transdérmica, vaginal, ótica, nasal y tópica. Además, a manera de ejemplo únicamente, la administración parenteral incluye inyecciones intramusculares, subcutáneas, intravenosas, intramedulares, así como inyecciones

intratecales, intraventriculares directas, intraperitoneales, intralinfáticas e intranasales.

En ciertas modalidades, un compuesto como se describe en la presente se administra de manera local en lugar de sistémica, por ejemplo, mediante inyección del compuesto directamente en un órgano, a menudo en una preparación de depósito o formulación de liberación sostenida. En modalidades específicas, las formulaciones de acción prolongada se administran mediante implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Adicionalmente, en otras modalidades, el compuesto se administra en un sistema de administración de fármaco dirigido, por ejemplo, en un liposoma recubierto con un anticuerpo específico de órgano. En estas modalidades, los liposomas se dirigen y absorben selectivamente por el órgano. En aun otras modalidades, el compuesto tal como se describe en la presente se proporciona en la forma de una formulación de liberación rápida, en la forma de una formulación de liberación prolongada o en la forma de una formulación de liberación intermedia. En aun otras modalidades, el compuesto descrito en la presente se administra tópicamente.

En los métodos de tratamiento de acuerdo con las modalidades de la descripción, se administra una cantidad efectiva de al menos un compuesto de la Estructura (I) a un sujeto que padece o se le diagnostica que tiene esta

enfermedad, trastorno o condición médica. Las cantidades o dosis efectivas pueden determinarse mediante métodos tal como modelado, estudios de aumento de dosis o ensayos clínicos, por ejemplo, el modo o ruta de administración o administración del fármaco, la farmacocinética del agente, la gravedad y curso de la enfermedad, trastorno o condición, la terapia previa o en curso del sujeto, el estado de salud del sujeto y la respuesta a los fármacos, y el juicio del médico tratante.

Los compuestos de acuerdo con la descripción son efectivos en un amplio intervalo de dosis. Por ejemplo, en el tratamiento de humanos adultos, dosis de 10 a 5000 mg, de 100 a 5000 mg, de 1000 mg a 4000 mg por día y de 1000 a 3000 mg por día son ejemplos de dosis que se usan en algunas modalidades. La dosis exacta dependerá de la ruta de administración, la forma en que se administra el compuesto, el sujeto que se va a tratar, el peso corporal del sujeto que se va a tratar y la preferencia y experiencia del facultativo tratante.

En algunas modalidades, los compuestos de la descripción se administran en una dosis individual. Habitualmente, esta administración será mediante inyección, por ejemplo, inyección intravenosa, con el fin de introducir el agente rápidamente. Sin embargo, se usan otras rutas según corresponda. Una dosis individual de un compuesto de la

descripción también se puede usar para el tratamiento de una condición aguda.

En algunas modalidades, los compuestos de la descripción se administran en múltiples dosis. En algunas modalidades, la dosificación es alrededor de una, dos, tres veces, cuatro veces, cinco veces, seis veces o más de seis veces al día. En otras modalidades, la dosificación es alrededor de una vez al mes, una vez cada dos semanas, una vez a la semana o una vez cada dos días. En otra modalidad, los compuestos de la descripción y otro agente (por ejemplo, agente contra el cáncer) se administran conjuntamente aproximadamente una vez al día a aproximadamente 6 veces al día. En otra modalidad, la administración de compuestos de la descripción y un agente continúa durante menos de aproximadamente 7 días. En aun otra modalidad, la administración continúa durante más de aproximadamente 6, 10, 14, 28 días, dos meses, seis meses o un año. En algunos casos, la dosificación continua se logra y se mantiene tanto tiempo como sea necesario.

La administración de compuestos de la descripción puede continuar tanto tiempo como sea necesario. En algunas modalidades, los compuestos de la descripción se administran durante más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14 o 28 días. En algunas modalidades, los compuestos de la descripción se administran durante menos de 28, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 día. En algunas

modalidades, los compuestos de la descripción se administran de manera crónica de manera continua, por ejemplo, para el tratamiento de efectos crónicos.

En algunas modalidades, los compuestos de la descripción se administran en formas de dosificación individuales. Se conoce en la técnica que debido a la variabilidad entre sujetos en la farmacocinética compuesta, la individualización del régimen de dosificación es necesaria para una terapia óptima.

En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente se formulan en composiciones farmacéuticas. En modalidades específicas, las composiciones farmacéuticas se formulan de una manera convencional usando uno o más portadores fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos descritos en preparaciones que se pueden usar farmacéuticamente. La formulación adecuada depende de la ruta de administración elegida. Cualquier técnica, portador y excipiente farmacéuticamente aceptable se usa como adecuado para formular las composiciones farmacéuticas descritas en la presente: Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington’s Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. y Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel

Decker, Nueva York, N.Y., 1980; y Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins1999).

En la presente se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de la Estructura (I), y un portador farmacéuticamente aceptable.

En la presente se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos seleccionados de los compuestos de la Estructura (I) y diluyentes, excipientes y portadores farmacéuticamente aceptables. En ciertas modalidades, los compuestos descritos se administran como composiciones farmacéuticas en las que uno o más compuestos seleccionados de los compuestos de la Estructura (I) se mezclan con otros ingredientes activos, como en la terapia de combinación. En la presente se incluyen todas las combinaciones de activos expuestas en la sección de terapias de combinación a continuación y a lo largo de esta descripción. En modalidades específicas, las composiciones farmacéuticas incluyen uno o más compuestos de la Estructura (I).

En una cierta modalidad, las composiciones farmacéuticas de los compuestos de la Estructura (I) son moduladores del inflamasoma NLRP3.

En una modalidad específica, las composiciones farmacéuticas de los compuestos de la Estructura (I) inhiben

NEK7 cuando se administran a un paciente o una muestra biológica.

Una composición farmacéutica, tal como se usa en la presente, se refiere a una mezcla de uno o más compuestos seleccionados de los compuestos de la Estructura (I) con otros componentes químicos, tal como portadores, estabilizadores, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes y/o excipientes. En ciertas modalidades, la composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. En algunas modalidades, las cantidades terapéuticamente efectivas de uno o más compuestos seleccionados de los compuestos de la Estructura (I) proporcionados en la presente se administran en una composición farmacéutica a un mamífero que tiene una enfermedad, trastorno o condición médica a tratar. En modalidades específicas, el mamífero es un humano. En ciertas modalidades, las cantidades terapéuticamente efectivas varían dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la edad y salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto usado y otros factores. Los compuestos descritos en la presente se usan solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos como componentes de mezclas.

En una modalidad, uno o más compuestos seleccionados de los compuestos de la Estructura (I) se formulan en soluciones acuosas. En modalidades específicas, la solución

acuosa se selecciona de, solo a modo de ejemplo, un amortiguador fisiológicamente compatible, tal como solución de Hank, solución de Ringer o amortiguador de solución salina fisiológica. En otras modalidades, uno o más compuestos seleccionados de los compuestos de la Estructura (I) se formulan para la administración transmucosa. En modalidades específicas, las formulaciones transmucosas incluyen agentes penetradores que son apropiados para la barrera que se va a permear. En aun otras modalidades en donde los compuestos descritos en la presente se formulan para otras inyecciones parenterales, las formulaciones apropiadas incluyen soluciones acuosas o no acuosas. En modalidades específicas, estas soluciones incluyen amortiguadores y/o excipientes fisiológicamente compatibles.

En otra modalidad, los compuestos descritos en la presente se formulan para administración oral. Los compuestos descritos en la presente se formulan al combinar los compuestos activos con, por ejemplo, excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables. En diversas modalidades, los compuestos descritos en la presente se formulan en formas de dosificación oral que incluyen, solo a modo de ejemplo, tabletas, polvos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, elixires, suspensiones espesas, suspensiones y similares.

En ciertas modalidades, las preparaciones

farmacéuticas para uso oral se obtienen al mezclar uno o más excipientes sólidos con uno o más de los compuestos descritos en la presente, al moler opcionalmente la mezcla resultante y al procesar la mezcla de gránulos, después de adicionar productos auxiliares adecuados, si se desea, para obtener tabletas o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados son, en particular, agentes de relleno tal como azúcares, que incluyen lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa tal como: por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio; u otros tal como: polivinilpirrolidona (PVP o povidona) o fosfato de calcio. En modalidades específicas, se adicionan opcionalmente agentes de desintegración. Los agentes desintegradores incluyen, a modo de ejemplo solamente, croscarmelosa de sodio reticulada, polivinilpirrolidona, agar o ácido algínico o una sal de los mismos tal como alginato de sodio.

En una modalidad, se proporcionan formas de dosificación, tal como núcleos de grageas y tabletas con uno o más recubrimientos adecuados. En modalidades específicas, se usan soluciones de azúcar concentradas para recubrir la forma de dosificación. Las soluciones de azúcar, opcionalmente, contienen componentes adicionales, tal como, a

modo de ejemplo solamente, goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y mezclas de solventes o solventes orgánicos adecuados. Los tintes y/o pigmentos también se adicionan opcionalmente a los recubrimientos con fines de identificación. Además, los materiales de tinte y/o pigmentos se usan opcionalmente para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuestos activos.

En ciertas modalidades, cantidades terapéuticamente efectivas de al menos uno de los compuestos descritos en la presente se formulan en otras formas de dosificación oral. Las formas de dosificación oral incluyen cápsulas duras hechas de gelatina, así como cápsulas blandas, selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. En modalidades específicas, las cápsulas duras contienen los ingredientes activos en mezcla con uno o más rellenos. Los rellenos incluyen, solo a modo de ejemplo, lactosa, aglutinantes tal como almidones y/o lubricantes tal como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En otras modalidades, las cápsulas blandas contienen uno o más compuestos activos que se disuelven o suspenden en un líquido adecuado. Los líquidos adecuados incluyen, a manera de ejemplo solamente, uno o más aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicol líquido. Además, se adicionan estabilizadores opcionalmente.

En aun otras modalidades, los compuestos descritos en la presente se formulan para inyección parental, que incluye formulaciones adecuadas para inyección en bolo o infusión continua. En modalidades específicas, las formulaciones para inyección se presentan en forma de dosis unitaria (por ejemplo, en ampollas) o en contenedores multidosis. Opcionalmente, se adicionan conservadores a las formulaciones de inyección. En aun otras modalidades, las composiciones farmacéuticas se formulan en una forma adecuada para inyección parenteral como suspensiones, soluciones o emulsiones estériles en vehículos oleosos o acuosos. Las formulaciones de inyección parenteral contienen opcionalmente agentes de formulación tal como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersantes. En modalidades específicas, las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua. En modalidades adicionales, las suspensiones de uno o más compuestos seleccionados de los compuestos de la Estructura (I) se preparan como suspensiones de inyección aceitosas apropiadas. Los solventes o vehículos lipofílicos adecuados para usarse en las composiciones farmacéuticas descritas en la presente incluyen, a modo de ejemplo únicamente, aceites grasos tal como aceite de sésamo o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tal como oleato de etilo o triglicéridos o liposomas. En ciertas modalidades

específicas, las suspensiones de inyección acuosas contienen sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tal como carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión contiene estabilizadores o agentes adecuados que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas. De manera alternativa, en otras modalidades, el ingrediente activo está en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógeno, antes de su uso.

Las composiciones farmacéuticas incluyen al menos un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, y uno o más compuestos seleccionados de los compuestos de la Estructura (I), descritos en la presente como un ingrediente activo. El ingrediente activo está en forma de ácido libre o base libre, o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable. Además, los métodos y composiciones farmacéuticas descritas en la presente incluyen el uso de N-óxidos, formas cristalinas (también conocidas como polimorfos), así como metabolitos activos de estos compuestos que tienen el mismo tipo de actividad. Todos los tautómeros de los compuestos descritos en la presente se incluyen dentro del alcance de los compuestos presentados en la presente. Además, los compuestos descritos en la presente abarcan formas no resueltas, así como solvatadas con solventes

farmacéuticamente aceptables tal como agua, etanol y similares. Las formas solvatadas de los compuestos presentados en la presente también se consideran descritas en la presente. Además, las composiciones farmacéuticas incluyen opcionalmente otros agentes medicinales o farmacéuticos, portadores, adyuvantes, tal como agentes conservadores, estabilizadores, humectantes o emulsionantes, promotores de soluciones, sales para regular la presión osmótica, amortiguadores y/u otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Los métodos para la preparación de composiciones que comprenden los compuestos descritos en la presente incluyen formular los compuestos con uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables e inertes para formar un sólido, semisólido o líquido. Las composiciones sólidas incluyen, pero no se limitan a, polvos, tabletas, gránulos dispersables, cápsulas, sellos y supositorios. Las composiciones líquidas incluyen soluciones en las que se disuelve un compuesto, emulsiones que comprenden un compuesto o una solución que contiene liposomas, micelas o nanopartículas que comprenden un compuesto como se describe en la presente. Las composiciones semisólidas incluyen, pero no se limitan a, geles, suspensiones y cremas. La forma de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente incluye suspensiones o soluciones líquidas, formas sólidas

adecuadas para solución o suspensión en un líquido antes del uso, o como emulsiones. Estas composiciones también contienen opcionalmente cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas, tal como agentes humectantes o emulsionantes, agentes amortiguadores de pH, etc.

En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos seleccionados de los compuestos de la Estructura (I) toman la forma ilustrativa de un líquido donde los agentes están presentes en solución, en suspensión o ambos. Habitualmente, cuando la composición se administra como una suspensión, una primera porción del agente está presente en solución y una segunda porción del agente está presente en forma de partículas, en suspensión en una matriz líquida. En algunas modalidades, una composición líquida incluye una formulación en gel. En otras modalidades, la composición líquida es acuosa.

En ciertas modalidades, las suspensiones acuosas contienen uno o más polímeros como agentes de suspensión. Los polímeros incluyen polímeros solubles en agua tal como polímeros celulósicos, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa y polímeros insolubles en agua tal como polímeros reticulados que contienen carboxilo. Ciertas composiciones farmacéuticas descritas en la presente comprenden un polímero mucoadhesivo, seleccionado por ejemplo

de carboximetilcelulosa, carbómero (polímero de ácido acrílico), poli(metilmetacrilato), poliacrilamida, policarbofilo, copolímero de ácido acrílico/acrilato de butilo, alginato de sodio y dextrano.

Las composiciones farmacéuticas también, opcionalmente, incluyen agentes solubilizantes para ayudar en la solubilidad de uno o más compuestos seleccionados de los compuestos de la Estructura (I). El término "agente solubilizante" en general incluye agentes que dan como resultado la formación de una solución micelar o una solución verdadera del agente. Ciertos agentes tensioactivos no iónicos aceptables, por ejemplo polisorbato 80, son útiles como agentes solubilizantes, al igual que los glicoles, poliglicoles oftálmicamente aceptables, por ejemplo, polietilenglicol 400 y éteres de glicol.

Adicionalmente, las composiciones farmacéuticas incluyen opcionalmente uno o más agentes reguladores del pH o agentes amortiguadores, que incluyen ácidos tal como ácidos acético, bórico, cítrico, láctico, fosfórico e clorhídrico; bases tal como hidróxido de sodio, fosfato de sodio, borato de sodio, citrato de sodio, acetato de sodio, lactato de sodio y tris-hidroximetilaminometano; y amortiguadores tal como citrato/dextrosa, bicarbonato de sodio y cloruro de amonio. Estos ácidos, bases y amortiguadores se incluyen en una cantidad necesaria para mantener el pH de la composición

en un intervalo aceptable.

Las composiciones también incluyen, opcionalmente, una o más sales en una cantidad necesaria para llevar la osmolalidad de la composición a un intervalo aceptable. Estas sales incluyen aquellos que tienen cationes de sodio, potasio o amonio y aniones de cloruro, citrato, ascorbato, borato, fosfato, bicarbonato, sulfato, tiosulfato o bisulfito; las sales adecuadas incluyen cloruro de sodio, cloruro de potasio, tiosulfato de sodio, bisulfito de sodio y sulfato de amonio.

Otras composiciones farmacéuticas incluyen opcionalmente uno o más conservadores para inhibir la actividad microbiana. Los conservadores adecuados incluyen sustancias que contienen mercurio tal como merfeno y tiomersal; dióxido de cloro estabilizado; y compuestos de amonio cuaternario tal como cloruro de benzalconio, bromuro de cetiltrimetilamonio y cloruro de cetilpiridinio.

Las composiciones pueden incluir uno o más agentes tensioactivos para mejorar la estabilidad física o para otros fines. Los agentes tensioactivos no iónicos adecuados incluyen glicéridos de ácidos grasos de polioxietileno y aceites vegetales, por ejemplo, aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno (60); y éteres de alquilo de polioxietileno y éteres de alquilfenilo, por ejemplo, octoxinol 10, octoxinol 40.

Las composiciones pueden incluir uno o más antioxidantes para mejorar la estabilidad química cuando sea necesario. Los antioxidantes adecuados incluyen, a manera de ejemplo solamente, ácido ascórbico y metabisulfito de sodio.

En ciertas modalidades, las composiciones de suspensión acuosa se envasan en recipientes de dosis individual que no se pueden volver a cerrar. Alternativamente, se usan contenedores que se pueden volver a cerrar de dosis múltiples, en cuyo caso es típico incluir un conservador en la composición.

En modalidades alternativas, se emplean otros sistemas de administración para compuestos farmacéuticos hidrófobos. Los liposomas y emulsiones son ejemplos de vehículos o portadores de administración útiles en la presente. En ciertas modalidades, también se emplean solventes orgánicos tal como N-metilpirrolidona. En modalidades adicionales, los compuestos descritos en la presente se administran usando un sistema de liberación sostenida, tal como matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el agente terapéutico. Varios materiales de liberación sostenida son útiles en la presente. En algunas modalidades, las cápsulas de liberación sostenida liberan los compuestos durante algunas semanas hasta más de 100 días. Dependiendo de la naturaleza química y la estabilidad biológica del reactivo terapéutico, se emplean

estrategias adicionales para la estabilización de proteínas.

En ciertas modalidades, las formulaciones descritas en la presente comprenden uno o más antioxidantes, agentes quelantes metálicos, compuestos que contienen tiol y/u otros agentes estabilizadores generales. Ejemplos de estos agentes estabilizantes incluyen, pero no se limitan a: (A) aproximadamente 0.5 % a aproximadamente 2 % p/v de glicerol, (b) aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 1 % p/v de metionina, (c) aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 2 % p/v de monotioglicerol, (d) aproximadamente 1 mM a aproximadamente 10 mM de EDTA, (e) aproximadamente 0.01 % a aproximadamente 2 % p/v de ácido ascórbico, (f) 0.003 % a aproximadamente 0.02 % p/v de polisorbato 80, (g) 0.001 % a aproximadamente 0.05 % p/v de polisorbato 20, (h) arginina, (i) heparina, (j) sulfato de dextrano, (k) ciclodextrinas, (l) polisulfato de pentosana y otros heparinoides, (m) cationes divalentes tal como magnesio y zinc; o (n) combinaciones de los mismos.

En algunas modalidades, la concentración de uno o más compuestos seleccionados de los compuestos de la Estructura (I) proporcionados en las composiciones farmacéuticas de la presente descripción es mayor que 90 %, 80 %, 70 %, 60 %, 50 %, 40 %, 30 %, 20 %, 19.75 %, 19.50 %, 19.25 % 19 %, 18.75 %, 18.50 %, 18.25 % 18 %, 17.75 %, 17.50 %, 17.25 % 17 %, 16.75 %, 16.50 %, 16.25 % 16 %, 15.75 %, 15.50 %, 15.25 % 15 %,

14.75 %, 14.50 %, 14.25 % 14 %, 13.75 %, 13.50 %, 13.25 % 13 %, 12.75 %, 12.50 %, 12.25 % 12 %, 11.75 %, 11.50 %, 11.25 % 11 %, 10.75 %, 10.50 %, 10.25 % 10 %, 9.75 %, 9.50 %, 9.25 % 9 %, 8.75 %, 8.50 %, 8.25 % 8 %, 7.75 %, 7.50 %, 7.25 % 7 %, 6.75 %, 6.50 %, 6.25 % 6 %, 5.75 %, 5.50 %, 5.25 % 5 %, 4.75 %, 4.50 %, 4.25 %, 4 %, 3.75 %, 3.50 %, 3.25 %, 3 %, 2.75 %, 2.50 %, 2.25 %, 2 %, 1.75 %, 1.50 %, 125 %, 1 %, 0.5 %, 0.4 %, 0.3 %, 0.2 %, 0.1 %, 0.09 %, 0.08 %, 0.07 %, 0.06 %, 0.05 %, 0.04 %, 0.03 %, 0.02 %, 0.01 %, 0.009 %, 0.008 %, 0.007 %, 0.006 %, 0.005 %, 0.004 %, 0.003 %, 0.002 %, 0.001 %, 0.0009 %, 0.0008 %, 0.0007 %, 0.0006 %, 0.0005 %, 0.0004 %, 0.0003 %, 0.0002 % o 0.0001 % p/p, p/v o v/v.

En algunas modalidades, la concentración de uno o más compuestos seleccionados de los compuestos de la Estructura (I) proporcionados en las composiciones farmacéuticas de la presente descripción se encuentra en el intervalo de aproximadamente 0.0001 % a aproximadamente 50 %, aproximadamente 0.001 % a aproximadamente 40 %, aproximadamente 0.01 % a aproximadamente 30 %, aproximadamente 0.02 % a aproximadamente 29 %, aproximadamente 0.03 % a aproximadamente 28 %, aproximadamente 0.04 % a aproximadamente 27 %, aproximadamente 0.05 % a aproximadamente 26 %, aproximadamente 0.06 % a aproximadamente 25 %, aproximadamente 0.07 % a aproximadamente 24 %,

aproximadamente 0.08 % a aproximadamente 23 %, aproximadamente 0.09 % a aproximadamente 22 %, aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 21 %, aproximadamente 0.2 % a aproximadamente 20 %, aproximadamente 0.3 % a aproximadamente 19 %, aproximadamente 0.4 % a aproximadamente 18 %, aproximadamente 0.5 % a aproximadamente 17 %, aproximadamente 0.6 % a aproximadamente 16 %, aproximadamente 0.7 % a aproximadamente 15 %, aproximadamente 0.8 % a aproximadamente 14 %, aproximadamente 0.9 % a aproximadamente 12 %, aproximadamente 1 % a aproximadamente 10 % p/p, p/v o v/v.

En algunas modalidades, la cantidad del uno o más compuestos seleccionados de los compuestos de la Estructura (I) proporcionados en las composiciones farmacéuticas de la presente descripción es igual o menor que 10 g, 9.5 g, 9.0 g, 8.5 g, 8.0 g, 7.5 g, 7.0 g, 6.5 g, 6.0 g, 5.5 g, 5.0 g, 4.5 g, 4.0 g, 3.5 g, 3.0 g, 2.5 g, 2.0 g, 1.5 g, 1.0 g, 0.95 g, 0.9 g, 0.85 g, 0.8 g, 0.75 g, 0.7 g, 0.65 g, 0.6 g, 0.55 g, 0.5 g, 0.45 g, 0.4 g, 0.35 g, 0.3 g, 0.25 g, 0.2 g, 0.15 g, 0.1 g, 0.09 g, 0.08 g, 0.07 g, 0.06 g, 0.05 g, 0.04 g, 0.03 g, 0.02 g, 0.01 g, 0.009 g, 0.008 g, 0.007 g, 0.006 g, 0.005 g, 0.004 g, 0.003 g, 0.002 g, 0.001 g, 0.0009 g, 0.0008 g, 0.0007 g, 0.0006 g, 0.0005 g, 0.0004 g, 0.0003 g, 0.0002 g o 0.0001 g.

En algunas modalidades, la cantidad del uno o más

compuestos seleccionados de los compuestos de la Estructura (I) proporcionados en las composiciones farmacéuticas de la presente descripción está en el intervalo de 0.0001-10 g, 0.0005-9 g, 0.001-8 g, 0.005-7 g, 0.01-6 g, 0.05-5 g, 0.1-4 g, 0.5-4 g o 1-3 g.

Los materiales de envasado para usarse en composiciones farmacéuticas de envasado descritas en la presente incluyen aquellos que se encuentran, por ejemplo, en las Patentes de los Estados Unidos Núms. 5,323,907 5,052,558 y 5,033,252. Ejemplos de materiales de envase farmacéutico incluyen, pero no se limitan a, envases blíster, botellas, tubos, inhaladores, bombas, bolsas, viales, contenedores, jeringas, botellas y cualquier material de envase adecuado para una formulación seleccionada y modo de administración y tratamiento. Por ejemplo, el o los contenedores incluyen uno o más compuestos descritos en la presente, opcionalmente en una composición o en combinación con otro agente como se describe en la presente. Los recipientes tienen opcionalmente un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el recipiente es una bolsa de solución intravenosa o un vial que tiene un tapón perforable por una aguja de inyección hipodérmica). Estos kits comprenden opcionalmente un compuesto con una descripción o etiqueta de identificación o instrucciones relacionadas con su uso en los métodos descritos en la presente.

Por ejemplo, un equipo incluye habitualmente uno o más contenedores adicionales, cada uno con uno o más de diversos materiales (tal como reactivos, opcionalmente en forma concentrada y/o dispositivos) deseables desde un punto de vista comercial y de usuario para el uso de un compuesto descrito en la presente. Ejemplos no limitantes de estos materiales incluyen, pero no se limitan a, amortiguadores, diluyentes, filtros, agujas, jeringas; portador, envase, contenedor, vial y/o etiquetas de tubo que listan el contenido y/o las instrucciones de uso, y prospectos de paquete con instrucciones de uso. Normalmente también se incluirá un conjunto de instrucciones. Una etiqueta está opcionalmente en o asociada con el recipiente. Por ejemplo, una etiqueta está en un contenedor cuando las letras, números u otros caracteres que forman la etiqueta se unen, moldean o graban en el contenedor mismo, una etiqueta está asociada con un contenedor cuando está presente dentro de un receptáculo o portador que también sostiene el contenedor, por ejemplo, como un prospecto de envase. Además, se usa una etiqueta para indicar que el contenido se va a usar para una aplicación terapéutica específica. Además, la etiqueta indica instrucciones para el uso del contenido, tal como en los métodos descritos en la presente. En ciertas modalidades, las composiciones farmacéuticas se presentan en un envase o dispositivo dispensador que contiene una o más formas de

dosis unitaria que contienen un compuesto proporcionado en la presente. El envase, por ejemplo, contiene láminas de metal o plástico, tal como un envase blíster. O bien, el envase o dispositivo dispensador va acompañado de instrucciones para administración. O, el envase o dispensador está acompañado de un aviso asociado con el recipiente en forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, cuyo aviso refleja la aprobación por parte de la agencia de la forma del fármaco para administración humana o veterinaria. Este aviso, por ejemplo, es el etiquetado aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos para medicamentos recetados, o el inserto del producto aprobado. En algunas modalidades, las composiciones que contienen un compuesto proporcionado en la presente formulado en un portador farmacéutico compatible se preparan, se colocan en un contenedor apropiado y se etiquetan para el tratamiento de una condición indicada.

Métodos

Las modalidades de la presente descripción son útiles como moduladores del inflamasoma NLRP3 a través de la inhibición de NEK7 en una especie hospedadora. Por lo tanto, los compuestos de la Estructura (I) también son útiles en el tratamiento de condiciones mediadas por moléculas de señalización efectoras como IL-1 e IL-18.

El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo una especie de primate, particularmente humanos; roedores, que incluyen ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, vacas, perros, gatos, *etc.* Los modelos de animales son de interés para las investigaciones experimentales, proporcionando un modelo para el tratamiento de enfermedades humanas.

En una modalidad, la presente descripción es útil como un inhibidor del mecanismo de activación del inflamasoma NLRP3. Por lo tanto, los compuestos de la Estructura (I) también son útiles en el tratamiento de condiciones resultantes de esa activación en una especie hospedadora.

En otra modalidad, los compuestos de la Estructura (I) son útiles como inhibidores de la interacción NLRP3 (proteína)-NEK7 (proteína). Por lo tanto, los compuestos también son útiles en el tratamiento de condiciones resultantes de la asociación de NLRP3-NEK7 en una especie hospedadora.

En ciertas modalidades, los compuestos de la Estructura (I) son útiles en el tratamiento de condiciones humanas mediadas por efectores seleccionados del grupo que consiste en IL-1, IL-18 y caspasa-1.

Las modalidades de la descripción también se refieren al uso de compuestos de acuerdo con la Estructura (I) y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos para el

tratamiento profiláctico o terapéutico y/o monitoreo de enfermedades que son provocadas, mediadas y/o moduladas por la actividad del inflamasoma NLRP3. Adicionalmente, las modalidades de la descripción se refieren al uso de compuestos de acuerdo con la Estructura (I) y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos para la producción de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o monitoreo de enfermedades que son provocadas, mediadas y/o moduladas por la actividad del inflamasoma NLRP3. En ciertas modalidades, la descripción proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la Estructura I o sales fisiológicamente aceptables del mismo, para la producción de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico de un trastorno mediado por NLRP3.

En otra modalidad, la presente descripción se refiere a un método para tratar enfermedades o condiciones inflamatorias mediadas por el inflamasoma NLRP3 mediante la administración a un paciente en necesidad del mismo de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Estructura (I).

En ciertas modalidades, las enfermedades que se pueden tratar con un compuesto de la Estructura (I) incluyen diabetes tipo II, aterosclerosis, enfermedad de Alzheimer, envejecimiento, hígado graso, síndrome metabólico, asma, psoriasis, obesidad, daño tisular agudo y crónico provocado

por infección, gota, artritis, enteritis, hepatitis, peritonitis, silicosis, quemaduras solares cutáneas inducidas por UV, hipersensibilidad de contacto, sepsis, cáncer, enfermedad neurodegenerativa, esclerosis múltiple, síndrome de Muckle-Wells y combinaciones de los mismos.

En ciertas otras modalidades, los compuestos de la Estructura (I) se usan en métodos para el tratamiento de trastornos o enfermedades seleccionadas de trastornos autoinmunitarios, inflamatorios, enfermedades cardiovasculares, trastornos neurodegenerativos, infecciones bacterianas y virales, alergia, asma, pancreatitis, insuficiencia multiorgánica, enfermedades renales, agregación plaquetaria, cáncer, trasplante, motilidad espermática, deficiencia de eritrocitos, rechazo de injerto, lesiones pulmonares, enfermedades respiratorias, condiciones isquémicas, cáncer y combinaciones de los mismos.

En algunas modalidades, los trastornos asociados con NEK7 que se pueden tratar con un compuesto de la Estructura (I) se seleccionan de artritis reumatoide, artritis psoriásica, osteoartritis, lupus eritematoso sistémico, nefritis por lupus, espondilitis anquilosante, osteoporosis, esclerosis sistémica, esclerosis múltiple, psoriasis, diabetes tipo I, diabetes tipo II, enfermedad inflamatoria del intestino (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), hiperinmunoglobulinemia D y síndrome de fiebre periódica,

síndromes periódicos asociados con criopirina, síndrome de Schnitzler, artritis idiopática juvenil sistémica, enfermedad de Still de aparición en adultos, gota, pseudogota, síndrome de SAPHO, enfermedad de Castleman, sepsis, accidente cerebrovascular, aterosclerosis, enfermedad celíaca, DIRA (Deficiencia de Antagonista del Receptor de IL-1), enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, cáncer y combinaciones de las mismas.

También se incluyen en la presente métodos de tratamiento en los que al menos un compuesto de la Estructura (I) se administra en combinación con un agente antiinflamatorio o terapéutico. Los agentes antiinflamatorios incluyen, pero no se limitan a, NSAID, inhibidores de la enzima ciclooxigenasa no específicos y específicos de COX-2, compuestos de oro, corticosteroides, metotrexato, antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF), inmunosupresores y metotrexato. Ejemplos de NSAID incluyen, pero no se limitan a, ibuprofeno, flurbiprofeno, naproxeno y naproxeno sódico, diclofenaco, combinaciones de diclofenaco sódico y misoprostol, sulindaco, oxaprozina, diflunisal, piroxicam, indometacina, etodolaco, fenoprofeno cálcico, ketoprofeno, nabumetona sódica, sulfasalazina, tolmetina sódica, hidroxicloroquina y combinaciones de los mismos.

Los ejemplos de NSAID también incluyen inhibidores específicos de COX-2 tal como celecoxib, valdecoxib,

lumiracoxib y/o etoricoxib.

En algunas modalidades, el agente antiinflamatorio es un salicilato. Los salicilatos incluyen, pero no se limitan a, ácido acetilsalicílico o aspirina, salicilato de sodio y salicilatos de colina y magnesio.

El agente antiinflamatorio también puede ser un corticosteroide. Por ejemplo, el corticosteroide puede ser cortisona, dexametasona, metilprednisolona, prednisolona, fosfato de sodio de prednisolona o prednisona.

En modalidades adicionales, el agente antiinflamatorio es un compuesto de oro tal como tiomalato de oro y sodio o auranofina.

La descripción también incluye modalidades en las que el agente antiinflamatorio es un inhibidor metabólico tal como un inhibidor de dihidrofolato reductasa, tal como metotrexato o un inhibidor de dihidroorotato deshidrogenasa, tal como leflunomida.

Los agentes terapéuticos también pueden incluir agentes para el dolor y la inflamación tal como antagonistas de histamina e histamina, antagonistas de bradicinina y bradicinina, 5-hidroxitriptamina (serotonina), sustancias lipídicas que se generan por biotransformación de los productos de la hidrólisis selectiva de fosfolípidos de membrana, eicosanoides, prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos, aspirina, agentes antiinflamatorios no

esteroideos, agentes analgésico-antipiréticos, agentes que inhiben la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos, inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa inducible, inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 inducible, autacoides, hormonas paracrinas, somatostatina, gastrina, citocinas que median las interacciones involucradas en respuestas inmunitarias humorales y celulares, autacoides derivados de lípidos, eicosanoides, agonistas β-adrenérgicos, ipropio, glucocorticoides, metilxantinas, bloqueadores de canales de sodio, agonistas de receptores opioides, bloqueadores de canales de calcio, estabilizadores de membrana e inhibidores de leucotrienos.

Otras modalidades de la descripción se refieren a combinaciones en las que al menos un compuesto antiinflamatorio es un anticuerpo anti-monoclonal (tal como eculizumab o pexelizumab), un antagonista de TNF, tal como entanercept, o infliximab, que es un anticuerpo monoclonal anti-TNF alfa.

Los agentes terapéuticos usados en combinación con los compuestos de la Estructura (I) también pueden incluir compuestos de molécula pequeña que inhiben la activación de inflamasomas NLRP3, tal como MCC950, sulforafano, iisoliquiritigenina, β-hidroxibutirato, ácido flufenámico, ácido mefenámico, 3,4-metilendioxi-β-nitroestireno (MNS) y partenolida.

Aún otras modalidades de la descripción se refieren a combinaciones en las que al menos un agente activo es un compuesto inmunosupresor tal como un compuesto inmunosupresor elegido de metotrexato, leflunomida, ciclosporina, tacrolimus, azatioprina y micofenolato mofetilo.

Los compuestos descritos de la Estructura (I) se pueden administrar en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos, que incluyen agentes contra el cáncer. Como se usa en la presente, el término "agente anticáncer" se refiere a cualquier agente que se administra a un paciente con cáncer con el fin de tratar el cáncer.

En algunas modalidades, los agentes anticancerosos pertenecen a las siguientes categorías.

Agentes alquilantes: tal como altretamina, bendamustina, busulfán, carmustina, clorambucilo, clormetina, ciclofosfamida, dacarbazina, ifosfamida, improsulfán, tosilato, lomustina, melfalán, mitobronitol, mitolactol, nimustina, ranimustina, temozolomida, tiotepa, treosulfán, mecloretamina, carboquona; apaziquona, fotemustina, glufosfamida, palifosfamida, pipobromán, trofosfamida, uramustina, TH-3024, VAL-0834;

Compuestos de platino: tal como carboplatino, cisplatino, eptaplatino, hidrato de miriplatino, oxaliplatino, lobaplatino, nedaplatino, picoplatino, satraplatino; lobaplatino, nedaplatino, picoplatino,

satraplatino;

Agentes alteradores del ADN: tal como amrubicina, bisantreno, decitabina, mitoxantrona, procarbazina, trabectedina, clofarabina; amsacrina, brostalicina, pixantrona, laromustina;

Inhibidores de la topoisomerasa: tal como etopósido, irinotecán, razoxano, sobuzoxano, tenipósido, topotecán; amonafida, belotecán, acetato de eliptinio, voreloxina;

Modificadores de microtúbulos: tal como cabazitaxel, docetaxel, eribulina, ixabepilona, paclitaxel, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vindesina, vinflunina; fosbretabulina, tesetaxel;

Antimetabolitos: tal como asparaginasa3, azacitidina, levofolinato de calcio, capecitabina, cladribina, citarabina, enocitabina, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, gemcitabina, mercaptopurina, metotrexato, nelarabina, pemetrexed, pralatrexato, azatioprina, tioguanina, carmofur; doxifluridina, elacitarabina, raltitrexed, sapacitabina, tegafur, trimetrexato;

Antibióticos contra el cáncer: tal como bleomicina, dactinomicina, doxorrubicina, epirrubicina, idarrubicina, levamisol, miltefosina, mitomicina C, romidepsina, estreptozocina, valrubicina, zinostatina, zorrubicina, daunurobicina, plicamicina; aclarubicina, peplomicina, pirarubicina;

Hormonas/Antagonistas: tal como abarelix, abiraterona, bicalutamida, buserelina, calusterona, clorotrianiseno, degarelix, dexametasona, estradiol, fluocortolona, fluoximeterona, flutamida, fulvestrant, goserelina, histrelina, leuprorelina, megestrol, mitotano, nafarelina, nandrolona, nilutamida, octreotida, prednisolona, raloxifeno, tamoxifeno, tirotropina alfa, toremifeno, trilostano, triptorelina, dietilestilbestrol; acolbifeno, danazol, deslorelina, epitiostanol, orteronel, enzalutamida;

Inhibidores de aromatasa: tal como aminoglutetimida, anastrozol, exemestano, fadrozol, letrozol, testolactona; formestano;

Inhibidores de cinasa de molécula pequeña: tal como crizotinib, dasatinib, erlotinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, regorafenib, ruxolitinib, sorafenib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib, bosutinib, gefitinib, axitinib; afatinib, alisertib, dabrafenib, dacomitinib, dinaciclib, dovitinib, enzastaurina, nintedanib, lenvatinib, linifanib, linsitinib, masitinib, midostaurina, motesanib, neratinib, orantinib, perifosina, ponatinib, radotinib, rigosertib, tipifamib, tivantinib, tivozanib, trametinib, pimasertib, alaninato de brivanib, cediranib.

En algunas modalidades, los medicamentos que se administran junto con los compuestos descritos en la presente incluyen cualquier fármaco adecuado administrado útilmente

por inhalación, por ejemplo, analgésicos, por ejemplo, codeína, dihidromorfina, ergotamina, fentanilo o morfina; preparaciones anginosas, por ejemplo, diltiazem; antialérgicos, por ejemplo, cromoglicato, ketotifeno o nedocromilo; antiinfecciosos, por ejemplo, cefalosporinas, penicilinas, estreptomicina, sulfonamidas, tetraciclinas o pentamidina; antihistamínicos, por ejemplo, metapirileno; antiinflamatorios, por ejemplo, beclometasona, flunisolida, budesonida, tipredane, acetónido de triamcinolona o fluticasona; antitusígenos, por ejemplo, noscapina; broncodilatadores, por ejemplo, efedrina, adrenalina, fenoterol, formoterol, isoprenalina, metaproterenol, fenilefrina, fenilpropanolamina, pirbuterol, reproterol, rimiterol, salbutamol, salmeterol, terbutalina, isoetarina, tulobuterol, orciprenalina o (-)-4-amino-3,5-dicloro-α-[[[6-[2-(2-piridinil)etoxi]hexil]-amino]metil]bencenometanol; diuréticos, por ejemplo, amilorida; anticolinérgicos, por ejemplo, ipratropio, atropina u oxitropio; hormonas, por ejemplo, cortisona, hidrocortisona o prednisolona; xantinas, por ejemplo, aminofilina, teofilinato de colina, teofilinato de lisina o teofilina; y proteínas y péptidos terapéuticos, por ejemplo, insulina o glucagón. Será claro para un experto en la técnica que, cuando corresponda, los medicamentos se usan en forma de sales (por ejemplo, como sales de metal alcalino o amina o como sales de adición de ácido) o como

ésteres (por ejemplo, ésteres de alquilo inferior) o como solvatos (por ejemplo, hidratos) para optimizar la actividad y/o estabilidad del medicamento.

Los agentes descritos en la presente u otros agentes adecuados se administran dependiendo de la condición que se trata. Por lo tanto, en algunas modalidades, el uno o más compuestos de la descripción se administrarán conjuntamente con otros agentes como se describió anteriormente. Cuando se usan en terapia de combinación, los compuestos descritos en la presente se administran con el segundo agente simultáneamente o por separado. Esta administración en combinación puede incluir administración simultánea de los dos agentes en la misma forma de dosis, administración simultánea en formas de dosis separadas y administración separada. Es decir, un compuesto descrito en la presente y cualquiera de los agentes descritos anteriormente se pueden formular conjuntamente en la misma forma de dosificación y administrarse simultáneamente. De manera alternativa, un compuesto de la descripción y cualquiera de los agentes descritos anteriormente se pueden administrar simultáneamente, en donde ambos agentes están presentes en formulaciones separadas. En otra alternativa, un compuesto de la presente descripción se puede administrar seguido de y cualquiera de los agentes descritos anteriormente, o viceversa. En algunas modalidades del protocolo de

administración separado, un compuesto de la descripción y cualquiera de los agentes descritos anteriormente se administran con unos pocos minutos de diferencia, o con unas pocas horas de diferencia, o con unos pocos días de diferencia.

En algunas modalidades, los compuestos de la Estructura (I) se administran como una monoterapia.

Para la identificación de una transducción de señales o una vía mecanicista y para la detección de interacciones entre diversas vías de transducción de señales, varios científicos han desarrollado modelos o sistemas de modelos adecuados, por ejemplo, modelos de cultivo celular y modelos de animales transgénicos. Para la determinación de ciertas etapas en la cascada de transducción de señales, se pueden usar compuestos que interactúan para modular la señal. Los compuestos de modalidades de la descripción también se pueden usar como reactivos para probar las vías de transducción de señales dependientes de NEK7 en animales y/o modelos de cultivo celular o en las enfermedades clínicas mencionadas en esta solicitud.

Los métodos de modalidades de modalidades de la descripción se pueden realizar ya sea *in vitro* o *in vivo*. La susceptibilidad de una célula particular para el tratamiento con los compuestos de la Estructura (I) se puede determinar particularmente mediante pruebas *in vitro*, ya sea en el curso

de la investigación o la aplicación clínica. Habitualmente, un cultivo de la célula se combina con un compuesto en diversas concentraciones durante un período de tiempo que es suficiente para permitir que los agentes activos inhiban la actividad de NEK7, generalmente entre aproximadamente una hora y una semana. El tratamiento *in vitro* se puede llevar a cabo usando células cultivadas de una muestra de biopsia o línea celular.

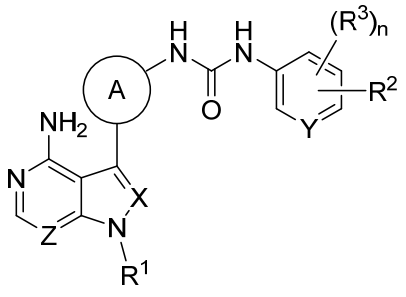
En algunas modalidades, el IC_{50} de los compuestos de la Estructura (I) para inhibir NEK7 se determinó por la concentración del compuesto requerido para inhibir el 50 % de la actividad de la cinasa NEK. Los compuestos de la Estructura (I) exhibieron valores de potencia de IC_{50} de menos de aproximadamente 5 mM, preferentemente menos de aproximadamente 1 mM e incluso más preferentemente menos de aproximadamente 0.100 mM como se describe con detalle adicional en los Ejemplos.

Los ejemplos y preparaciones proporcionados a continuación ilustran y ejemplifican además los compuestos de la presente descripción y métodos para preparar y probar estos compuestos. Se va a comprender que el alcance de la presente descripción no se limita de ninguna manera por el alcance de los siguientes ejemplos y preparaciones. En los siguientes ejemplos, y a lo largo de la descripción y reivindicaciones, las moléculas con un estereocentro

individual, a menos que se indique lo contrario, existen como una mezcla racémica. Aquellas moléculas con dos o más estereocentros, a menos que se indique lo contrario, existen como una mezcla racémica de diastereómeros. Los enantiómeros/diastereómeros individuales se pueden obtener mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica.

A continuación se proporcionan métodos para producir los compuestos descritos en la presente. En general, los componentes de inicio se pueden obtener de fuentes tal como Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI y Fluorochem EUA, etc., o sintetizarse de acuerdo con fuentes conocidas por los expertos en la técnica (ver, por ejemplo, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition (Wiley, December 2000)) o preparado como se describe en la presente.

Los siguientes ejemplos ilustran métodos de ejemplo para la preparación de compuestos de la Estructura (I):



(I)

o sales, estereoisómeros o profármaco farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde cada uno de A, X, Y, Z,

R^1, R^2, R^3 y n son como se definen en la presente.

También se apreciará por aquellos expertos en la técnica que en los procesos para preparar los compuestos descritos en la presente los grupos funcionales de compuestos intermediarios pueden necesitar protección mediante grupos protectores adecuados. Estos grupos funcionales incluyen, pero no se limitan a, hidroxi, amino, mercapto y ácido carboxílico. Los grupos protectores adecuados para hidroxi incluyen trialquilsililo o diarilalquilsililo (por ejemplo, *t*-butildimetilsililo, *t*-butildifenilsililo o trimetilsililo), tetrahidropiranilo, bencilo y similares. Los grupos protectores adecuados para amino, amidino y guanidino incluyen *t*-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo y similares. Los grupos protectores adecuados para mercapto incluyen -C(O)-R" (donde R" es alquilo, arilo o arilalquilo), *p*-metoxibencilo, tritilo y similares. Los grupos protectores adecuados para ácido carboxílico incluyen ésteres de alquilo, arilo o arilalquilo. Los grupos protectores se adicionan o remueven opcionalmente de acuerdo con técnicas estándar, que son conocidas por un experto en la técnica y como se describe en la presente. El uso de grupos protectores se describe en detalle en Green, T.W. y P.G.M. Wutz, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1999), 3era Ed., Wiley. Como un experto en la técnica apreciaría, el grupo protector también puede ser una resina polimérica tal como una resina Wang, resina

Rink o una resina de cloruro de 2-clorotritilo.

También se apreciará por aquellos expertos en la técnica, aunque estos derivados protegidos de compuestos de esta descripción pueden no poseer actividad farmacológica como tal, se pueden administrar a un mamífero y posteriormente metabolizarse en el cuerpo para formar compuestos de la descripción que son farmacológicamente activos. Por lo tanto, estos derivados pueden describirse como "profármacos". Los profármacos de compuestos de esta descripción se incluyen dentro del alcance de las modalidades de la descripción.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se proporcionan para fines de ejemplo.

Procesos Generales

Todos los experimentos de RMN de protones se registraron en un Espectrómetro Bruker NEO equipado con una sonda BBFO a 400 MHz. Los solventes deuterados contienen menos de 0.05 % v/v de tetrametilsilano que se usó como la señal de referencia (establecida en 0.00 ppm). Cuando los solventes deuterados no contienen tetrametilsilano, los picos de solvente no deuterados residuales se usaron como una señal de referencia, de acuerdo con las pautas publicadas (*J. Org. Chem.* 1**99**7, 62(21), 7512-7515). Los cambios químicos se expresan en partes por millón (ppm, unidades δ). Las

constantes de acoplamiento están en hercios (Hz). Los patrones de división describen multiplicidades aparentes y se designan como s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), m (multiplete), qt (quintetete) o brs (señal ancha).

Los análisis LC/MS se realizaron en un Agilent Technologies UHPLC 1290 Infinity II con un detector MS G6125.

Las reacciones de microondas se llevaron a cabo con un Monowave 300 de Anton Paar GmbH usando protocolos estándar.

Ensayo Enzimático* de *NEK7

El sustrato de caseína (de leche bovina, mezcla hidrolizada y parcialmente desfosforilada de caseínas α, β y κ, obtenida de Sigma Aldrich, catálogo # C4765, diluida en agua destilada a una concentración final de 1 mg/mL) y NEK7 humano recombinante de longitud completa (expresado por baculovirus en células de insecto Sf9 usando una etiqueta GST N-terminal, obtenida de SignalChem, catálogo # N09-10G, 0.1 µg/µL) se mezclaron en amortiguador de ensayo (Hepes 20 mM pH 7.5, $MgCl_2$ 10 mM, EGTA 1 mM, 0.02 % Brij35, 0.02 mg/ml BSA, 0.1 mM Na_3VO_4, DTT 2 mM, DMSO al 1 %). Los compuestos de interés (dilución en serie de 3 veces en DMSO de 10 µM a 0.5 nM) o vehículo (DMSO al 1 %) se dispensaron en la mezcla de reacción de cinasa mediante tecnología acústica (Echo550; intervalo de nanolitros). Después de la incubación a

temperatura ambiente durante 20 minutos, la reacción de la cinasa se inició mediante la adición de [^{33}P]-ATP (actividad específica 10 µCi/µl) y la mezcla se incubó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción luego se detuvo manchando la mezcla de reacción en tiras de papel de fosfocelulosa P81. Seguido del lavado, se midió la radiactividad del papel P81 y los datos de actividad de cinasa se expresaron como el porcentaje de actividad de cinasa restante en las muestras de prueba en comparación con las reacciones del vehículo. Los valores de IC_{50} y los ajustes de curva se obtuvieron usando Prism (software GraphPad).

Ensayo de Liberación de IL-1β

Se colocaron aproximadamente 1.5 millones de células THP-1 en cada pocillo de una placa TC de 6 pocillos y se incubaron con PMA 40 nM en RPMI (FBS al 10 %, Penstrep al 1 %) durante 24 horas. Luego, el medio se removió y las células se dejaron reposar en RPMI (FBS al 10 %, Penstrep al 1 %) durante 24 horas, después de lo cual el medio se removió y las células se pretrataron durante 2 horas con diversas concentraciones de compuestos de interés (habitualmente dilución triple en serie en RPMI + FBS al 5 %, concentraciones que varían de 1 µM a 0.5 nM) en RPMI (FBS al 5 %). El medio se removió de nuevo y las células se incubaron con 250 ng/mL de LPS y compuestos de interés (concentraciones como las anteriores) en RMPI (5 % de FBS) durante 2 horas. El

medio se removió por última vez y las células se incubaron con 20 µM de nigericina y compuestos de interés (concentraciones como las anteriores) en Opti-MEM durante 30 minutos. Luego se recolectó el medio celular y se determinó la cantidad de IL-1β escindida usando un instrumento JESS (Protein Simple) y protocolos estándar. El anticuerpo Il-1β escindido se obtuvo de Cell Signaling (catálogo # 83186S) y se usó a una dilución 1:20 en el diluyente de anticuerpo 2. Se usó el anticuerpo secundario Protein Simple 1x anti-HRP de conejo junto con Protein Simple luminol y peróxido para la detección quimioluminiscente. El tiempo de incubación del anticuerpo primario se incrementó de 30 minutos a 60 minutos.

Abreviaturas

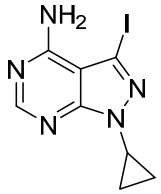
°C (grados Celsius); RMN ^{1}H (Resonancia Magnética Nuclear de protón); ACN (acetonitrilo); AIBN (azobisisobutironitrilo); bipi (2,2'-bipiridina); $(Boc)_2O$ (dicarbonato de di-terc-butilo); $Cu(OAC)_2$ (acetato de cobre (II)); DCE (dicloroetano); DCM (diclorometano); DIPEA (*N*,*N*-diisopropiletilamina); DMAP (4-dimetilaminopiridina); DMF (*N*,*N*-dimetilformamida); DMSO-d_6 (dimetilsulfóxido deuterado); eq. (equivalente); EtOAc (acetato de etilo); g (gramo); h (hora); HPLC (Cromatografía de Líquidos de Alto Rendimiento); LC-MS (Espectrometría de Masas por Cromatografía de Líquidos); MeOH (metanol); mg (miligramo); min (minuto); mL (mililitro); mmol (millimol); MsCl (cloruro de

metanosulfonilo); NBS (N-bromosuccinimida); NIS (N-yodosuccinimida); $Pd_2(dba)_3$ (tris(dibenzilidenacetona)dipaladio(0)); $Pd(PPh_3)_4$ (paladium-tetrakis(trifenilfosfina)); $PdCl_2$(dppf) (dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)); STAB (triacetoxiborohidruro de sodio); TBAF (fluoruro de tetra-*n*-butilammonio); TEA (trietilamina); TFA (ácido trifluoroacético); THF (tetrahidrofurano); TLC (Cromatografía de Capa Delgada); XPhos (2-sicliclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo).

Preparación de Compuestos Intermediarios Sintéticos

Compuesto Intermediario A1

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

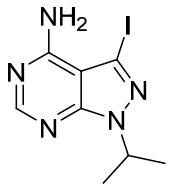


Se adicionaron $Cu(OAc)_2$ (0.348 g, 1.916 mmol), bipi (0.299 g, 1.916 mmol) y $NaHCO_3$ (0.322 g, 3.830 mmol) a una solución agitada de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (0.500 g, 1.916 mmol) y ácido ciclopropilborónico (0.329 g, 3.830 mmol) en dicloroetano (10 mL). La mezcla resultante se agitó a 70 °C bajo atmósfera de oxígeno durante 12 h. Una vez completada la reacción (como se indica por TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de una

almohadilla de Celite® (es decir, tierra de diatomeas) que luego se enjuagó con DCM (2 × 20 mL). Los filtrados combinados se lavaron con agua (20 mL) y salmuera (25 mL), la capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida para producir material crudo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice malla 230-400, eluyendo con 20 % EtOAc en éter de petróleo), dando el compuesto del título como un sólido blanquecino (0.24 g, 36 % de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.21 (s, 1H), 3.74-3.79 (m, 1H), 1.11-1.15 (m, 2H), 1.04-1.09 (m, 2H). LCMS: 301.8 [M+H].

Compuesto Intermediario A2

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

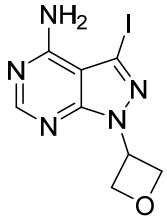


Se adicionó Cs_2CO_3 (12.38 g, 38.31 mmol) y 2-yodopropano (3.60 g, 21.16 mmol) a una solución agitada de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (5.00 g, 19.15 mmol) en DMF (25 mL). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h en un tubo sellado y, una vez completada la reacción (como se indica por TLC), se vertió en hielo triturado (50 g) y se agitó durante 15 min. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua (2 × 5 mL) y se secó

para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (3.25 g, 56% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.18 (s, 1H), 4.93-4.99 (m, 1H), 1.42 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). LCMS: 303.8 [M+H].

Compuesto Intermediario A3

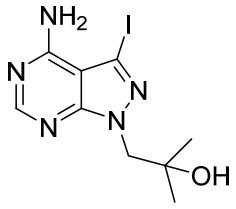
3-yodo-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina



El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermediario A2, reemplazando 2-yodopropano con 3-yodooxetano. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.21 (s, 1H), 5.89-5.93 (m, 1H), 4.93-5.00 (m, 4H). LCMS: 318.0 [M+H].

Compuesto Intermediario A4

1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)-2-metilpropan-2-ol



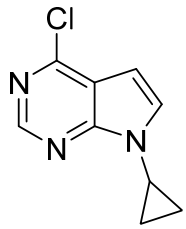
Se adicionó NaH_2PO_4 (0.044 g, 0.372 mmol) a una mezcla de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (0.100 g, 0.380 mmol), 2,2-dimetiloxirano (0.055 g, 0.760 mmol) y K_2CO_3 (0.050

g, 0.372 mmol) en acetonitrilo (3 mL) y agua (1 mL) y la solución resultante se sometió a irradiación de microondas a 150 °C durante 1 h. Una vez completada la reacción (como se indica por TLC), los solventes se removieron bajo presión reducida para producir el material crudo que se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice malla 230-400, eluyendo con 25 % de EtOAc en éter de petróleo), dando el compuesto del título como un sólido marrón pálido (0.064 g, 51 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.20 (s, 1H), 4.19 (s, 2H), 1.09 (s, 6H). LCMS: 334.0 [M+H].

Compuesto Intermediario A5

7-ciclopropil-5-yodo-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina

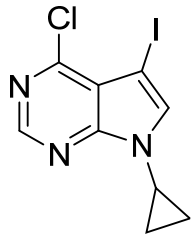
Paso 1: Síntesis de 4-cloro-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina



Se adicionó $NaHCO_3$ (10.94 g, 130.0 mmol), bipi (10.17 g, 65.1 mmol) y $Cu(OAc)_2$ (11.83 g, 65.1 mmol) a una solución de 4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (10.00 g, 65.1 mmol) y ácido ciclopropilborónico (11.19 g, 130.0 mmol) en DCE (150 mL) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 12 h. Una vez completada la reacción (como se indica por TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de

Celite® (es decir, tierra de diatomeas) que luego se enjuagó con DCM (2 x 100 mL). Los filtrados combinados se lavaron con agua (100 mL) y salmuera (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para producir material crudo que se purificó mediante GRACE (gel de sílice malla 230-400, eluyendo con EtOAc al 6 % en éter de petróleo), dando el compuesto del título como un sólido blanquecino (7.30 g, 58 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.65 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.62-3.68 (m, 1H), 1.08-1.10 (m, 4H). LCMS: 194.0 [M+H].

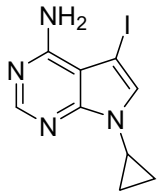
Paso 2: Síntesis de 4-cloro-7-ciclopropil-5-yodo-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina



Se adicionó NIS (8.25 g, 36.7 mmol) a una solución de 4-cloro-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (7.10 g, 36.7 mmol) en DMF (50 mL) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 12 h. Una vez completada la reacción (como se indica por TLC), la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (600 mL) y se agitó a 25 °C durante 15 min. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua (2 x 250 mL) y se secó bajo presión reducida para obtener el

producto del título (8.30 g, 70 % de rendimiento) como un sólido marrón pálido. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.65 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 3.62-3.68 (m, 1H), 1.05-1.10 (m, 1H). LCMS: 319.9 [M+H].

Paso 3: Síntesis de 7-ciclopropil-5-yodo-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina

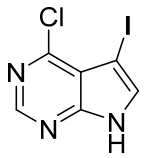


Se cargó una mezcla de 4-cloro-7-ciclopropil-5-yodo-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (8.3 g, 26 mmol) y amoniaco (25 % en agua, 25 mL) en 1,4-dioxano (25 mL) en un tinyclave y se agitó a 120 °C durante 16 h. Una vez completada la reacción (como se indica por TLC), la mezcla de reacción se enfrió a 25 °C y el precipitado resultante se filtró, se lavó con éter de petróleo (2 × 50 mL) y se secó para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (6.0 g, 76 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.11 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.59 (bs, 2H), 3.48-3.54 (m, 1H), 0.97-0.99 (m, 4H). LCMS: 300.9 [M+H].

Compuesto Intermediario A6

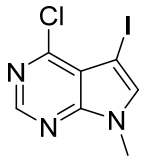
5-yodo-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina

Paso 1: Síntesis de 4-cloro-5-yodo-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina



Se adicionó NIS (7.33 g, 32.6 mmol) a una solución de 4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (5.00 g, 32.6 mmol) en DMF (20 mL) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 12 h. Una vez completada la reacción (como se indica por TLC), la mezcla de reacción se vertió en hielo triturado (200 g) y se agitó a 25 °C durante 30 minutos. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua (2 × 20 mL) y se secó para obtener el compuesto del título como un sólido marrón pálido (8.52 g, 92% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.96 (bs, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.94 (s, 1H). LCMS: 280.0 [M+H].

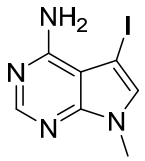
Paso 2: Síntesis de 4-cloro-5-yodo-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina



Se adicionó gota a gota una solución de 4-cloro-5-yodo-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (0.500 g, 1.789 mmol) en THF

(5 mL) a una suspensión agitada de NaH (60 % en aceite mineral, 0.143 g, 3.580 mmol) en THF (15 mL) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min. Luego se adicionó yodometano (0.134 mL, 2.147 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 4 h. Una vez completada la reacción (como se indica por TLC), la mezcla de reacción se extinguió con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (0.38 g, 71 % de rendimiento). LCMS: 294.0 [M+H].

Paso 3: Síntesis de 5-yodo-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina



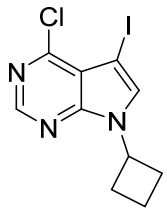
Una mezcla de 4-cloro-5-yodo-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (0.40 g, 1.363 mmol) y amoniaco (25 % en agua, 4 mL) en 1,4-dioxano (4 mL) se sometió a irradiación de microondas a 150 °C durante 1 h. Una vez completada la reacción (como se indica por LCMS), la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para obtener el material crudo que se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice malla 230-400, eluyendo con MeOH al 10 % en DCM), para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino

(0.12 g, 32 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.10 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.59 (bs, 2H), 3.67 (s, 3H). LCMS: 275.0 [M+H].

Compuesto Intermediario A7

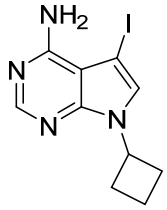
7-ciclobutil-5-yodo-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina

Paso 1: Síntesis de 4-cloro-5-yodo-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina



Se adicionaron bromociclobutano (0.580 g, 4.29 mmol) y K_2CO_3 (0.742 g, 5.37 mmol) a una solución de 4-cloro-5-yodo-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (1.000 g, 3.58 mmol) en DMF (5 mL) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 16 h. Una vez completada la reacción (como se indica por TLC), la mezcla de reacción se vertió en hielo triturado (25 g). El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua (20 mL) y se secó para dar el material crudo que se purificó por Isolera (gel de sílice malla 230-400, eluyendo con EtOAc al 20 % en petróleo), para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (0.35 g, 29 % de rendimiento). LCMS: 333.9 [M+H].

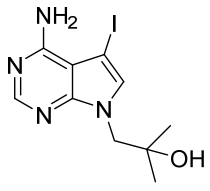
Paso 2: Síntesis de 7-ciclobutil-5-yodo-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina



Una mezcla de 4-cloro-7-ciclobutil-5-yodo-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (0.35 g, 1.049 mmol) y amoniaco (25 % en agua, 4.5 mL) en 1,4-dioxano (4.5 mL) se sometió a irradiación de microondas a 150 °C durante 1 h. Una vez completada la reacción (como se indica por TLC), la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (0.30 g, 83 % de rendimiento) que se usó sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.09 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.61 (bs, 2H), 5.09-5.16 (m, 1H), 2.50-2.50 (m, 2H), 2.31-2.38 (m, 2H), 1.75-1.83 (m, 2H). LCMS: 315.0 [M+H].

Compuesto Intermediario A8

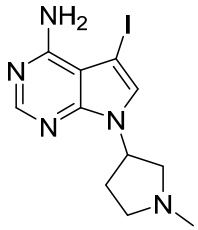
1-(4-amino-5-yodo-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-2-metilpropan-2-ol



El compuesto del título se preparó como se informa en la Publicación del PCT Núm. WO 2021/226547 A2.

Compuesto Intermediario A9

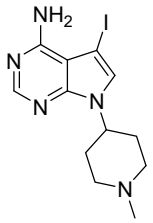
5-yodo-7-(1-metilpirrolidin-3-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina



El compuesto del título se preparó como se informa en la Publicación del PCT Núm. WO 2014/184069 A1.

Compuesto Intermediario A10

5-yodo-7-(1-metilpiperidin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina

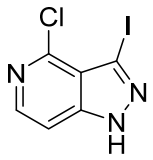


El compuesto del título se preparó como se informa en la Publicación del PCT Núm. WO 2017/220477 A1.

Compuesto Intermediario A11

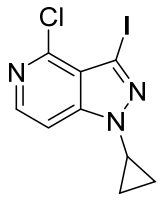
1-ciclopropil-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-3-yodo-1H-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-amina

Paso 1: Síntesis de 4-cloro-3-yodo-1H-pirazolo[4,3-*c*]piridina



Se adicionó KOH (1.32 g, 23.0 mmol) y yodo (1.62 g, 12.8 mmol) a una solución de 4-cloro-1H-pirazolo[4,3-*c*]piridina (1.00 g, 6.4 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y la mezcla resultante se agitó a 75 °C durante 4 h. Una vez completada la reacción (como se indica por TLC), la mezcla de reacción se filtró sobre una almohadilla de Celite® (es decir, tierra de diatomeas). El filtrado resultante se concentró bajo presión reducida para dar el material crudo que se purificó mediante cromatografía en columna en fase inversa, dando el compuesto del título como un sólido blanco (0.633 g, 63 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 14.12 (bs, 1H), 8.14 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H). LCMS: 279.9 [M+H].

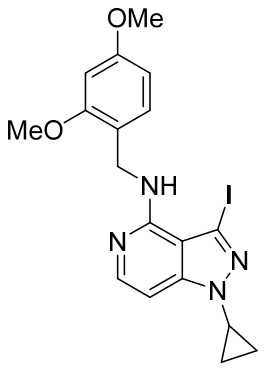
Paso 2: Síntesis de 4-cloro-1-ciclopropil-3-yodo-1H-pirazolo[4,3-*c*]piridina



El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermediario A1, a partir de 4-cloro-3-yodo-1H-pirazolo[4,3-*c*]piridina (0.630 g, 2.20 mmol) y ácido ciclopropilborónico (0.329 g, 3.83 mmol), y se obtuvo como un sólido color blanco (0.430 g, 60 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ =

8.21 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.84-3.89 (m, 1H), 1.14-1.17 (m, 4H). LCMS: 319.7 [M+H].

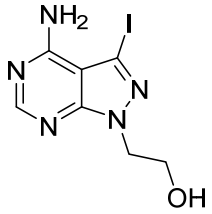
Paso 3: Síntesis de 1-ciclopropil-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-3-yodo-1H-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-amina



Una mezcla de 4-cloro-1-ciclopropil-3-yodo-1H-pirazolo[4,3-*c*]piridina (0.880 g, 2.75 mmol) y (2,4-dimetoxifenil)metanamina (1.245 mL, 8.26 mmol) en *n*BuOH (10 mL) se agitó a 110 °C durante 12 h. Una vez completada la reacción (como se indica por LCMS), la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para obtener el material crudo que se purificó por Isolera (gel de sílice malla 230-400, eluyendo con 40 % de EtOAc en éter de petróleo), dando el producto del título como una goma amarilla (1.0 g, 80 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.81 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.53-6.56 (m, 1H), 6.45-6.47 (m, 1H), 4.62 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.66-3.70 (m, 1H), 1.01-1.10 (m, 4H). LCMS: 451.0 [M+H].

Compuesto Intermediario A12

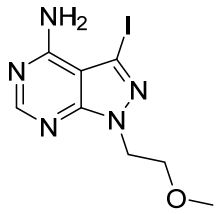
2-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)etan-1-ol



El compuesto del título se preparó como se informa en la Publicación del PCT Núm. WO 2011/119663 A1.

Compuesto Intermediario A13

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

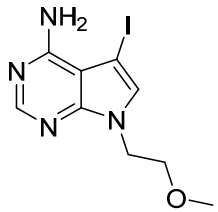


Se adicionaron K_2CO_3 (0.397 g, 2.870 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (0.319 g, 2.299 mmol) a una solución de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (0.500 g, 1.916 mmol) en DMF (6 mL) y la solución resultante se agitó a 80 °C durante 12 h en un tubo sellado. Una vez completada la reacción (como se indica por TLC), la mezcla de reacción se vertió en hielo triturado (25 g) y se extrajo con EtOAc (2 × 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron bajo presión reducida para dar el producto del título (0.500 g, crudo) que se usó sin purificación adicional. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.20 (s,

1H), 4.43 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.75 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H). LCMS: 319.8 [M+H].

Compuesto Intermediario A14

5-yodo-7-(2-metoxietil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina

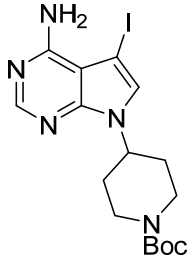


El compuesto del título se preparó como se informa en la Publicación del PCT Núm. WO 2014/184069 A1.

Compuesto Intermediario A15

5-yodo-7-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina

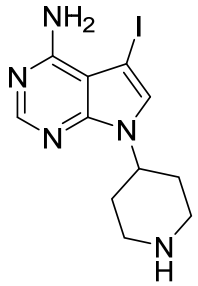
Paso 1: Síntesis de 4-(4-amino-5-yodo-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Cs_2CO_3 (3.76 g, 11.54 mmol) y 4-(tosiloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (sintetizado como se informa en la publicación del PCT Núm. WO 2018/050771 A1, 4.10 g, 11.54 mmol) a una solución de 5-yodo-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (1.50 g, 5.77 mmol) en DMF (15 mL) y la mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 12 h. Una vez completada

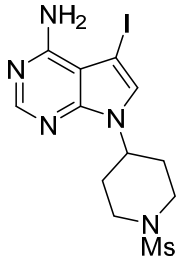
la reacción (como se indica por LCMS), la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar el material crudo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice malla 230-400, eluyendo con 70 % EtOAc en éter de petróleo), dando el compuesto del título como un sólido amarillo (1.2 g, 47 % de rendimiento). LCMS: 444.1 [M+H].

Paso 2: Síntesis de 5-yodo-7-(piperidin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina



Se adicionó HCl en 1,4-dioxano (4 M, 6 mL) a una solución de 4-(4-amino-5-yodo-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1.20 g, 2.71 mmol) en DCM (15 mL) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. Una vez completada la reacción (como se indica por LCMS), la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0.697g, crudo) como un sólido blanquecino que se usó sin purificación adicional. LCMS: 344.1 [M+H].

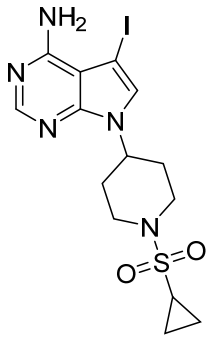
Paso 3: Síntesis de 5-yodo-7-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina



Se adicionó TEA (0.205 mL, 1.457 mmol) y MsCl (0.057 mL, 0.728 mmol) a una solución de 5-yodo-7-(piperidin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (0.250 g, 0.728 mmol) en DCM (5 mL) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. Una vez completada la reacción (como se indica mediante TLC), la mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 mL) y se lavó con salmuera (2 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró bajo presión reducida para dar el material crudo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice malla 230-400, eluyendo con 10 % MeOH en DCM), para obtener el compuesto del título como un sólido marrón pálido (0.28 g, 91 % de rendimiento). LCMS: 422.0 [M+H].

Compuesto Intermediario A16

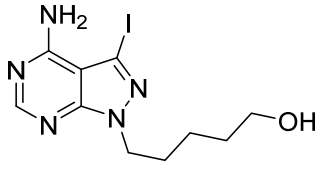
7-(1-(ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il)-5-yodo-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina



El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el paso 3 del compuesto intermediario A15, a partir de 5-yodo-7-(piperidin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (0.300 g, 0.874 mmol) y cloruro de ciclopropanosulfonilo (0.123 g, 0.874 mmol), y se obtuvo como una goma marrón pálida (0.101 g, 46 % de rendimiento). LCMS: 448.0 [M+H].

Compuesto Intermediario A17

5-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)pentan-1-ol



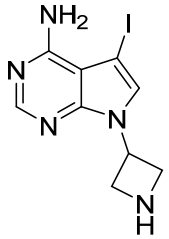
Se adicionó Cs_2CO_3 (0.187 g, 0.383 mmol) y 5-bromopentan-1-ol (0.064 g, 0.383 mmol) a una solución de 5-yodo-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (0.100 g, 0.383 mmol)

en DMF (2 mL) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 12 h. Una vez completada la reacción (como se indica por LCMS), la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como una goma marrón pálida (0.130 g, cruda) que se usó sin purificación adicional. LCMS: 348.0 [M+H].

Compuesto Intermediario A18

5-yodo-7-(1-metilazetidin-3-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina

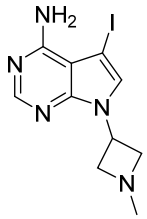
Paso 1: Síntesis de 7-(azetidin-3-il)-5-yodo-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina



Se adicionó TFA (2.5 mL) a una solución de 3-(4-amino-5-yodo-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo (sintetizado como se informa en la publicación del PCT Núm. WO 2017/215485 A1, 0.520 g, 1.252 mmol) en DCM (5 mL) y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 12 h. Una vez completada la reacción (como se indica por UPLC), la mezcla de reacción se concentró bajo presión

reducida para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (0.4 g, crudo) que se usó sin purificación adicional. LCMS: 316.0 [M+H].

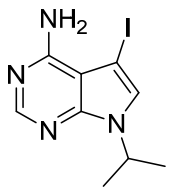
Paso 2: Síntesis de 5-yodo-7-(1-metilazetidin-3-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina



Se adicionó paraformaldehído (0.149 g, 4.950 mmol) y ácido acético (4.95 mg, 0.083 mmol) a una solución de 7-(azetidin-3-il)-5-yodo-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (0.520 g, 1.650 mmol) en MeOH (5 mL) y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 2 h. Luego se adicionó $NaBH_3CN$ (0.518 g, 8.25 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante otras 12 h. Una vez completada la reacción (como se indica por LCMS), la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (0.30 g, crudo) que se usó sin purificación adicional. LCMS: 330.0 [M+H].

Compuesto Intermediario A19

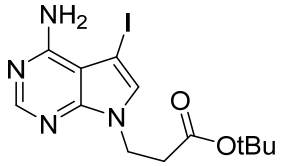
5-yodo-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina



El compuesto del título se preparó como se informa en la Publicación del PCT Núm. WO 2017/220477 A1.

Compuesto Intermediario A20

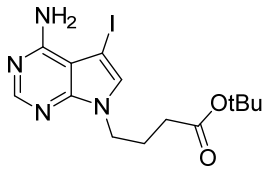
3-(4-amino-5-yodo-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)propanoato de terc-butilo



Se adicionó Cs_2CO_3 (2.506 g, 7.69 mmol) y 3-bromopropanoato de terc-butilo (0.804 g, 3.85 mmol) a una solución de 5-yodo-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (1.000 g, 3.85 mmol) en DMF (5 mL) y la mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 12 h. Una vez completada la reacción (como se indica por LCMS), la mezcla de reacción se vertió en hielo triturado (25 g) y se extrajo con EtOAc (3 × 25 mL). Los filtrados combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para obtener un material crudo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice malla 230-400, eluyendo con 40 % EtOAc en éter de petróleo), dando el compuesto del título como un sólido marrón pálido (0.34 g, 23 % de rendimiento). LCMS: 389.0 [M+H].

Compuesto Intermediario A21

4-(4-amino-5-yodo-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)butanoato de terc-butilo

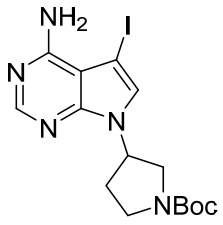


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermediario A20, a partir de 5-yodo-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (1.000 g, 3.85 mmol) y 4-bromobutanoato de terc-butilo (0.858 g, 3.85 mmol), y se obtuvo como un sólido color marrón (1.28 g, 83 % de rendimiento). LCMS: 403.1 [M+H].

Compuesto Intermediario A22

5-yodo-7-(1-metilpirrolidin-3-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina

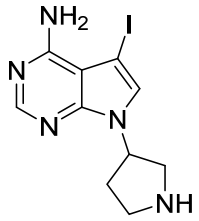
Paso 1: Síntesis de 3-(4-amino-5-yodo-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el paso 1 del compuesto intermediario A15, a partir de 3-yodo-1H-

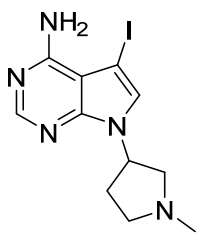
pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (2.00 g, 7.66 mmol) y 3-(tosiloxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (sintetizado como se informa en la Publicación del PCT Núm. WO 2019/238067 A1, 2.62 g, 7.66 mmol), y se obtuvo como un sólido amarillo (2.0 g, 61 % de rendimiento). LCMS: 431.0 [M+H].

Paso 2: Síntesis de 5-yodo-7-(pirrolidin-3-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina



El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar descrito para el paso 2 del compuesto intermediario A15, a partir de 3-(4-amino-5-yodo-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1.0 g, 2.324 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.70 g, crudo) que se usó sin purificación adicional. LCMS: 331.0 [M+H].

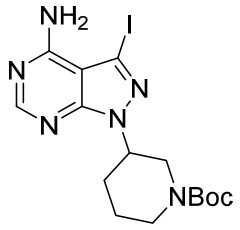
Paso 3: Síntesis de 5-yodo-7-(1-metilpirrolidin-3-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina



El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el paso 2 del compuesto intermediario A18, a partir de 5-yodo-7-(pirrolidin-3-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (1.0 g, 3.03 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.33 g, 32 % de rendimiento) luego de la purificación mediante HPLC preparativa (eluyendo con HCOOH al 0.1 % en agua y ACN). LCMS: 345.1 [M+H].

Compuesto Intermediario A23

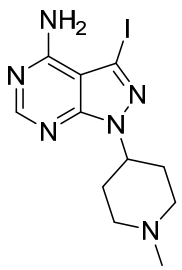
3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



El compuesto del título se preparó como se informa en la Publicación del PCT Núm. WO 2016/112846 A1.

Compuesto Intermediario A24

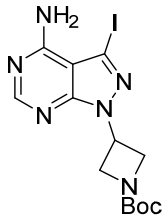
3-yodo-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina



El compuesto del título se preparó como se informa en *J. Med. Chem.* 2016, 59(21), 9788-9805.

Compuesto Intermediario A25

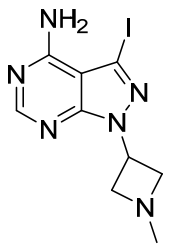
3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo



El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el paso 1 del compuesto intermediario A15, a partir de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (1.000 g, 3.83 mmol) y 3-yodoazetidin-1-carboxilato de terc-butilo (1.085 g, 3.83 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (1.31 g, 82 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.20 (s, 1H), 7.84 (s, 2H), 5.51-5.76 (m, 1H), 4.20-4.35 (m, 4H), 1.42 (s, 9H). LCMS: 417.0 [M+H].

Compuesto Intermediario A26

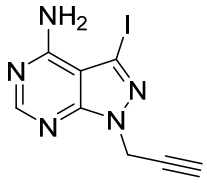
3-yodo-1-(1-metilazetidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina



El compuesto del título se preparó como se informa en la Publicación del PCT Núm. WO 2002/076986 A1.

Compuesto Intermediario A27

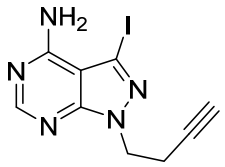
3-yodo-1-(prop-2-in-1-il)-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina



K_2CO_3 (1.059 g, 7.66 mmol) y 3-bromoprop-1-ino (80 % en tolueno, 0.38 mL, 3.83 mmol) se adicionaron a una solución de 3-yodo-1H-pirazolo[*3,4-d*]pirimidin-4-amina (1.000 g, 3.83 mmol) en DMF (5 mL) y la mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 12 h. Una vez completada la reacción (como se indica por LCMS), la mezcla de reacción se vertió en agua helada (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron bajo presión reducida para dar el material crudo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice malla 230-400, eluyendo con 70 % EtOAc en éter de petróleo), para obtener el compuesto del título como un sólido marrón pálido (0.846 g, 74 % de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.25 (s, 1H), 6.77 (bs, 2H), 5.14 (s, 2H), 3.39 (s, 1H). LCMS: 300.0 [M+H].

Compuesto Intermediario A28

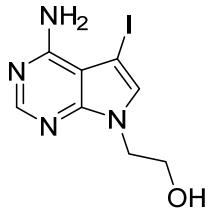
1-(but-3-in-1-il)-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina



El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermediario A27, a partir de 4-bromobut-1-ino (0.123 g, 0.9589 mmol) y 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (0.25 g, 0.958 mmol), y se obtuvo como un sólido marrón pálido (0.230 g, 77 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.21 (s, 1H), 6.70 (bs, 2H), 4.39 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.72-2.80 (m, 3H). LCMS: 314.0 [M+H].

Compuesto Intermediario A29

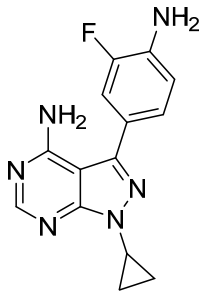
2-(4-amino-5-yodo-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)etan-1-ol



El compuesto del título se preparó como se informa en la Publicación del PCT Núm. WO 2021/226547 A2.

Compuesto Intermediario B1

3-(4-amino-3-fluorofenil)-1-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina



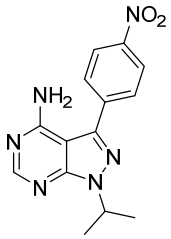
Una mezcla de 1-ciclopropil-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (A1, 0.500 g, 1.66 mmol), 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0.433 g, 1.82 mmol) y K_2CO_3 (0.688 g, 4.98 mmol) en 1,4-dioxano (25 mL) y agua (2.5 mL) se purgó con N_2 durante 10 min. Luego se adicionó $Pd(PPh_3)_4$ (0.092 g, 0.08 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 16 h. Una vez completada la reacción (como se indica por TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® (es decir, tierra de diatomeas) que luego se enjuagó con EtOAc (2 x 10 mL). Los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida para dar el material crudo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice malla 230-400, eluyendo con MeOH al 2 % en DCM), para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (0.46 g, 98 % de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.23 (s, 1H), 7.15-7.24 (m, 2H), 6.87-6.91 (m, 1H), 5.47 (bs, 2H), 3.80-

3.84 (m, 1H), 1.18-1.19 (m, 2H), 1.05-1.08 (m, 2H). LCMS: 285.0 [M+H].

Compuesto Intermediario B2

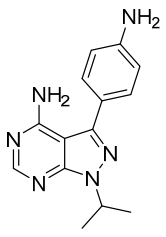
3-(4-aminofenil)-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina

Paso 1: Síntesis de 1-isopropil-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina



El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermediario B1, a partir de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[*3,4-d*]pirimidin-4-amina (A2, 1.887 g, 6.23 mmol) y ácido (4-nitrofenil)borónico (1.560 g, 9.34 mmol), y se obtuvo como un sólido amarillo (1.242 g, 67 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.38-8.40 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 7.92-7.95 (m, 2H), 5.07-5.14 (m, 1H), 1.51 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). LCMS: 299.1 [M+H].

Paso 2: Síntesis de 3-(4-aminofenil)-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina

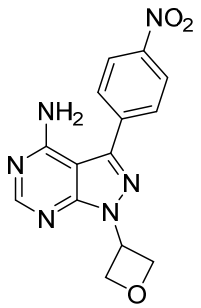


Se adicionó polvo de hierro (2.320 g, 41.60 mmol) y NH_4Cl (2.220 g, 41.60 mmol) a una solución de 1-isopropil-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (1.242 g, 4.16 mmol) en etanol (50 mL) y agua (20 mL) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 3 h. Una vez completada la reacción (como se indica por TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® (es decir, tierra de diatomeas) que luego se enjuagó con EtOAc (2 x 25 mL). Los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida, el residuo se disolvió en EtOAc (100 mL), se lavó con salmuera (25 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (1.042 g, rendimiento cuantitativo) que se llevó adelante sin purificación adicional.

Compuesto Intermediario B3

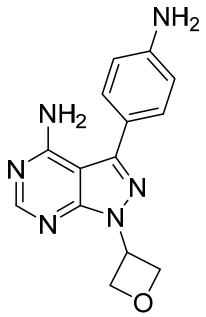
3-(4-aminofenil)-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina

Paso 1: Síntesis de 3-(4-nitrofenil)-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina



El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermediario B1, a partir de 3-yodo-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (A3, 0.800 g, 2.522 mmol) y ácido (4-nitrofenil)borónico (0.632 g, 3.78 mmol), y se obtuvo como un sólido amarillo (0.596 g, 76 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.41-8.43 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 7.99-8.01 (m, 2H), 6.05-6.08 (m, 1H), 4.97-5.12 (m, 4H). LCMS: 311.0 [M-H].

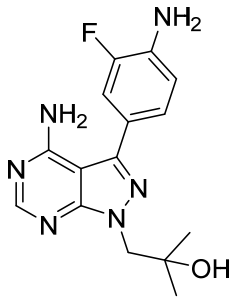
Paso 2: Síntesis de 3-(4-aminofenil)-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina



El compuesto del título se preparó a través de un procedimiento similar descrito para el paso 2 del compuesto intermediario B2, a partir de 3-(4-nitrofenil)-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (0.596 g, 1.91 mmol), y se obtuvo como un sólido amarillo pálido (0.42 g, rendimiento cuantitativo) que se tomó adelante sin purificación adicional. LCMS: 283.0 [M+H].

Compuesto Intermediario B4

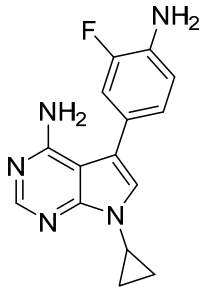
1-(4-amino-3-(4-amino-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)-2-metilpropan-2-ol



El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermediario B1, a partir de 1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)-2-metilpropan-2-ol (A4, 0.110 g, 0.330 mmol) y 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0.094 g, 0.396 mmol), y se obtuvo como un sólido amarillo pálido (0.077 g, 66% de rendimiento). LCMS: 317.1 [M+H].

Compuesto Intermediario B5

5-(4-amino-3-fluorofenil)-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina

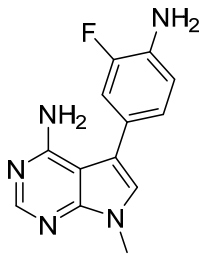


Una mezcla de 7-ciclopropil-5-yodo-7*H*-pirrolo[2,3-

d]pirimidin-4-amina (A5, 10.5 g, 35.0 mmol), 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (9.12 g, 38.5 mmol), y K_2CO_3 (9.67 g, 70.0 mmol) en 1,4-dioxano (130 mL), EtOH (60 mL), y agua (74.2 mL) se purgó con N_2 durante 10 min. Luego se adicionó $PdCl_2$(dppf) (1.280 g, 1.749 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 3 h. Una vez completada la reacción (como se indica por TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite que luego se lavó con EtOAc (2 x 100 mL). Los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida para dar el material crudo que se purificó mediante GRACE (gel de sílice malla 230-400, eluyendo con MeOH al 3 % en DCM), para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (5.7 g, 57 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.13 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.05-7.09 (m, 1H), 6.95-6.98 (m, 1H), 6.82-6.87 (m, 1H), 6.04 (bs, 2H), 5.22 (bs, 2H), 3.53-3.56 (m, 1H), 1.02-1.04 (m, 4H). LCMS: 284.1 [M+H].

Compuesto Intermediario B6

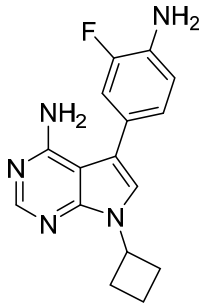
5-(4-amino-3-fluorofenil)-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina



El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermediario B5, a partir de 5-yodo-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (A6, 0.120 g, 0.438 mmol) y 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0.114 g, 0.482 mmol), y se obtuvo como un sólido amarillo pálido (0.09 g, 65 % de rendimiento). LCMS: 258.1 [M+H].

Compuesto Intermediario B7

5-(4-amino-3-fluorofenil)-7-ciclobutil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina

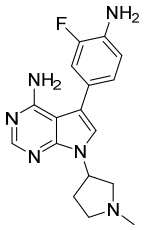


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermediario B5, a partir de 7-ciclobutil-5-yodo-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (A7, 0.410 g, 1.305 mmol) y 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0.309 g, 1.305 mmol), y se obtuvo como un sólido color marrón (0.18 g, 37 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.13 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.09-7.13 (m, 1H), 6.98-7.01 (m, 1H), 6.84-6.88 (m, 1H), 6.21 (bs, 2H), 5.14-5.26 (m, 3H), 2.50-2.51 (m, 2H), 2.34-2.39 (m, 2H), 1.85-1.92

(m, 2H). LCMS: 298.0 [M+H].

Compuesto Intermediario B8

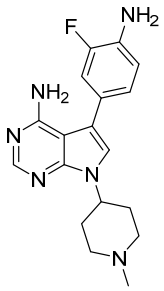
(3-(6-aminopiridin-3-il)-1-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)iminodicarbonato de di-terc-butilo



El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermediario B5, a partir de 5-yodo-7-(1-metilpirrolidin-3-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (A9, 0.210 g, 0.612 mmol) y 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0.145 g, 0.612 mmol), y se obtuvo como una goma marrón (0.048 g, 24 % de rendimiento) luego de la purificación mediante HPLC preparativa (eluyendo con 0.1 % de TFA en H_2O y ACN). LCMS: 327.3 [M+H].

Compuesto Intermediario B9

5-(4-amino-3-fluorofenil)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina

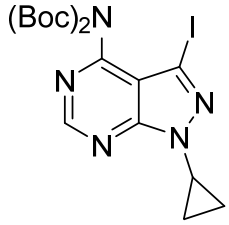


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermediario B5, a partir de 5-yodo-7-(1-metilpiperidin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (A10, 0.210 g, 0.388 mmol) y 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0.095 g, 0.427 mmol), y se obtuvo como una goma marrón (0.08 g, 59 % de rendimiento) luego de la purificación mediante HPLC preparativa (eluyendo con NH_4OAc 10 mM en H_2O y ACN). LCMS: 341.2 [M+H].

Compuesto Intermediario B10

3-(4-aminofenil)-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina

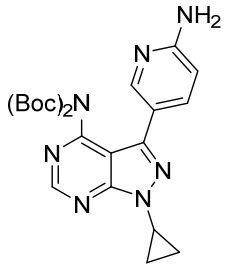
Paso 1: Síntesis de (1-ciclopropil-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)iminodicarbonato de di-terc-butilo



Se adicionó DMAP (0.073 g, 0.598 mmol) y $(Boc)_2O$ (1.631 g, 7.47 mmol) a una solución de 1-ciclopropil-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (A1, 0.900 g, 2.99 mmol) en THF (10 mL) y la solución resultante se agitó a 25 °C durante 12 h. Una vez completada la reacción (como se indica por LCMS), la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar el material crudo que se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice malla 230-400,

eluyendo con 80 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como un sólido marrón pálido (0.40 g, 27 % de rendimiento). LCMS: 501.8 [M+H].

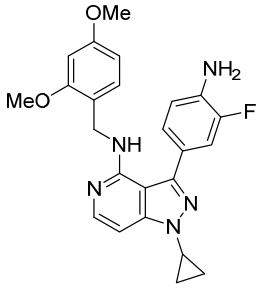
Paso 2: Síntesis de (3-(6-aminopiridin-3-il)-1-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)iminodicarbonato de di-terc-butilo



El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermediario B5, a partir de (1-ciclopropil-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)iminodicarbonato de di-terc-butilo (0.200 g, 0.399 mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (0.097 g, 0.439 mmol), y se obtuvo como una goma marrón (0.09 g, 48 % de rendimiento). LCMS: 468.2 [M+H].

Compuesto Intermediario B11

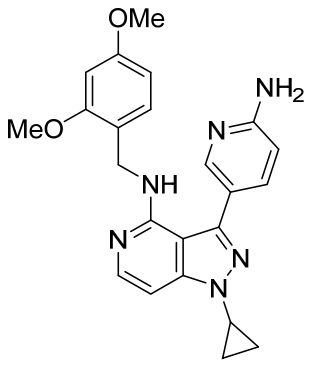
3-(4-amino-3-fluorofenil)-1-ciclopropil-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-1H-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-amina



El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermediario B5, a partir de 1-ciclopropil-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-3-yodo-1H-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-amina (A11, 0.370 g, 0.748 mmol) y 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0.177 g, 0.748 mmol), y se obtuvo como un sólido color marrón (0.15 g, 48 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.82 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.07-7.19 (m, 3H), 6.83-6.89 (m, 2H), 6.51 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.40-6.43 (m, 1H), 5.62 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.49 (bs, 2H), 4.49 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.65-3.72 (m, 7*H*), 1.08-1.09 (m, 4H). LCMS: 434.2 [M+H].

Compuesto Intermediario B12

3-(6-aminopiridin-3-il)-1-ciclopropil-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-1H-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-amina

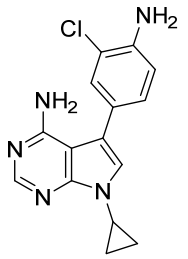


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermediario B5, a partir de 1-ciclopropil-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-3-yodo-1H-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-amina (A11, 0.300 g, 0.666 mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (0.147 g, 0.666 mmol), y se obtuvo como una goma marrón (0.11 g, 30 % de rendimiento). LCMS: 416.9 [M+H].

Compuesto Intermediario B13

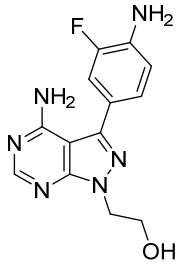
5-(4-amino-3-clorofenil)-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina



El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermediario B5, a partir de 7-ciclopropil-5-yodo-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (A1, 0.250 g, 0.833 mmol) y 2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0.211 g, 0.833 mmol), y se obtuvo como un sólido amarillo (0.03 g, 12 % de rendimiento). LCMS: 300.1 [M+H].

Compuesto Intermediario B14

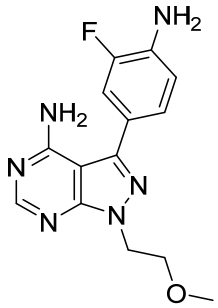
2-(4-amino-3-(4-amino-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)etan-1-ol



El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermediario B5, a partir de 2-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)etan-1-ol (A12, 0.420 g, 1.377 mmol) y 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0.327 g, 1.379 mmol), y se obtuvo como un sólido marrón (0.39 g, 92 % de rendimiento). LCMS: 289.1 [M+H].

Compuesto Intermediario B15

3-(4-amino-3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina

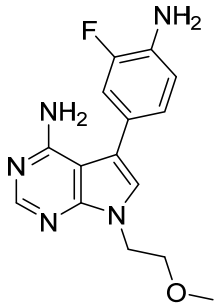


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar descrito para el compuesto intermediario B5, a partir de 3-yodo-1-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (A13, 0.620 g, 1.943 mmol) y 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0.461 g, 1.943 mmol), y se obtuvo como un sólido marrón (0.42 g) que se usó sin purificación adicional. LCMS: 302.9 [M+H].

Compuesto Intermediario B16

5-(4-amino-3-fluorofenil)-7-(2-metoxietil)-7*H*-pirrolo[2,3-

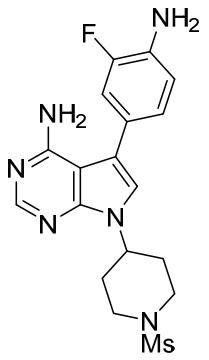
***d*]pirimidin-4-amina**



El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar descrito para el compuesto intermediario B5, a partir de 5-yodo-7-(2-metoxietil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (A14, 0.500 g, 1.572 mmol) y 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0.372 g, 1.569 mmol), y se obtuvo como un sólido marrón (0.236 g, 50 % de rendimiento) que se usó sin purificación adicional. LCMS: 302.2 [M+H].

Compuesto Intermediario B17

5-(4-amino-3-fluorofenil)-7-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina

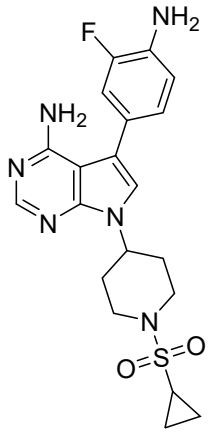


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el compuesto

intermediario B5, a partir de 5-yodo-7-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (A15, 0.500 g, 0.843 mmol) y 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0.220 g, 0.927 mmol), y se obtuvo como un sólido marrón (0.020 g, 5.9 % de rendimiento). LCMS: 405.2 [M+H].

Compuesto Intermediario B18

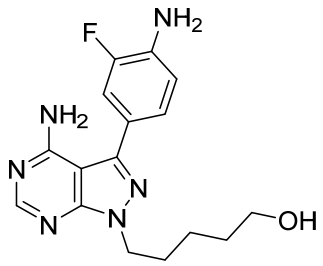
5-(4-amino-3-fluorofenil)-7-(1-(ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina



El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermediario B5, a partir de 7-(1-(ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il)-5-yodo-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (A16, 0.103 g, 0.231 mmol) y 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0.060 g, 0.254 mmol), y se obtuvo como un sólido marrón (0.052 g, 52 % de rendimiento). LCMS: 431.1 [M+H].

Compuesto Intermediario B19

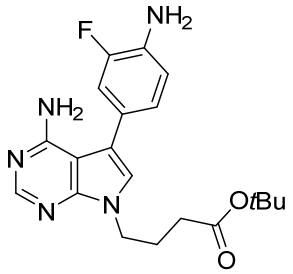
5-(4-amino-3-(4-amino-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)pentan-1-ol



El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermediario B5, a partir de 5-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)pentan-1-ol (A17, 0.194 g, 0.559 mmol) y 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0.070 g, 0.559 mmol), y se obtuvo como una goma marrón (0.052 g, 38 % de rendimiento). LCMS: 331.1 [M+H].

Compuesto Intermediario B20

4-(4-amino-5-(4-amino-3-fluorofenil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)butanoato de terc-butilo

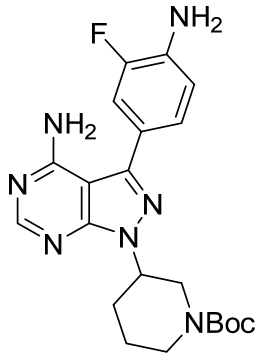


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el compuesto

intermediario B5, a partir de 4-(4-amino-5-yodo-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)butanoato de terc-butilo (A21, 1.280 g, 3.18 mmol) y 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0.754 g, 3.18 mmol), y se obtuvo como un sólido color marrón (0.40 g, 33 % de rendimiento). LCMS: 386.2 [M+H].

Compuesto Intermediario B21

3-(4-amino-3-(4-amino-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

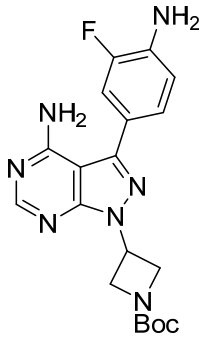


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermediario B5, a partir de 3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (A23, 1.800 g, 4.05 mmol) y 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0.961 g, 4.05 mmol), y se obtuvo como un sólido amarillo (1.0 g, 58 % de rendimiento). LCMS: 428.2 [M+H].

Compuesto Intermediario B22

3-(4-amino-3-(4-amino-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-

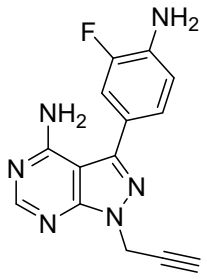
***d*]pirimidin-1-il)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo**



El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermediario B5, a partir de 3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[*3,4-d*]pirimidin-1-il)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo (A25, 0.650 g, 1.562 mmol) y 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0.370 g, 1.562 mmol), y se obtuvo como un sólido amarillo (0.35 g, 56 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.23 (s, 1H), 7.22-7.32 (m, 2H), 6.89-6.94 (m, 1H), 5.60-5.66 (m, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.30-4.36 (m, 4H), 1.42 (s, 9H). LCMS: 400.2 [M+H].

Compuesto Intermediario B23

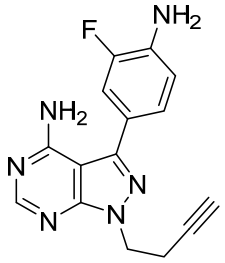
3-(4-amino-3-fluorofenil)-1-(prop-2-in-1-il)-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina



El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermediario B5, a partir de 3-yodo-1-(prop-2-in-1-il)-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (A27, 0.846 g, 2.83 mmol) y 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0.671 g, 2.83 mmol), y se obtuvo como un sólido marrón (0.136 g, 17 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.25 (s, 1H), 7.19-7.28 (m, 2H), 6.87-6.93 (m, 1H), 5.50 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.37 (s, 1H). LCMS: 283.0 [M+H].

Compuesto Intermediario B24

3-(4-amino-3-fluorofenil)-1-(but-3-in-1-il)-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina

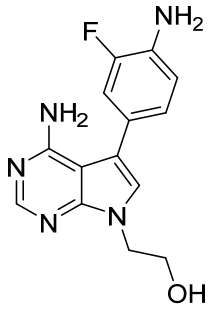


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermediario B5, a partir de 1-(but-3-in-1-il)-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (A28, 1.000 g, 3.19 mmol) y 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0.757 g, 3.18 mmol), y se obtuvo como un sólido color marrón (0.276 g, 29 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.23 (s, 1H), 7.19-7.27 (m, 2H), 6.90 (t, *J* =

8.4 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.42 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.75-2.82 (m, 3H). LCMS: 297.2 [M+H].

Compuesto Intermediario B25

2-(4-amino-5-(4-amino-3-fluorofenil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)etan-1-ol



El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermediario B5, a partir de 2-(4-amino-5-yodo-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)etan-1-ol (A29, 0.50 g, 1.644 mmol) y 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0.39 g, 1.644 mmol), y se obtuvo como un sólido marrón (0.30 g, 63 % de rendimiento). LCMS: 288.1 [M+H].

Compuestos Intermediarios de Carbamato C

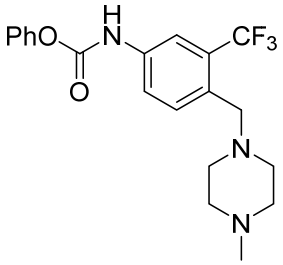
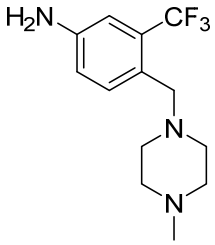
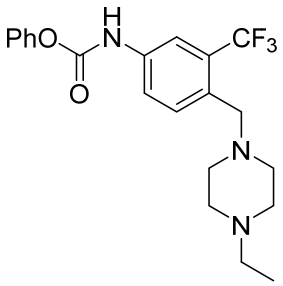
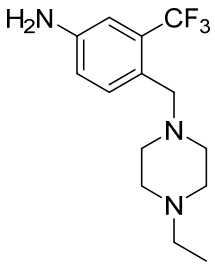
Procedimiento general para la síntesis de los compuestos intermediarios de carbamato C

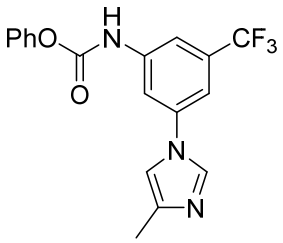
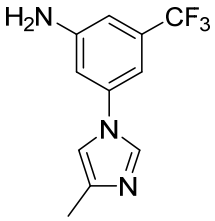
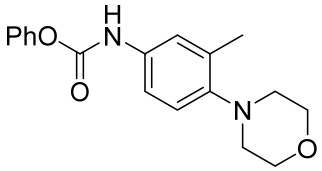
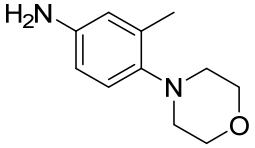
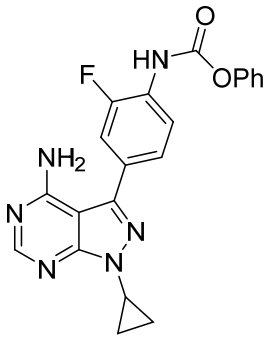
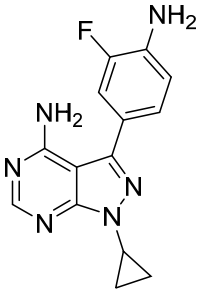
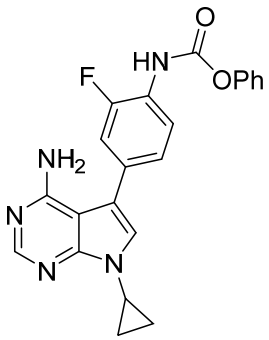
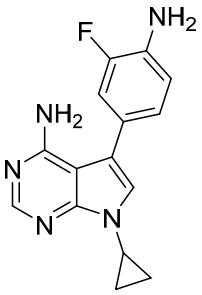
Se adicionó piridina (1.2 eq.), y cloroformiato de fenilo (1.5 eq.), a una solución de amina (1.0 eq.), en THF (10 en vol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a 25 °C y se agitó durante 16 h. Una vez completada la reacción (según lo indicado por TLC):

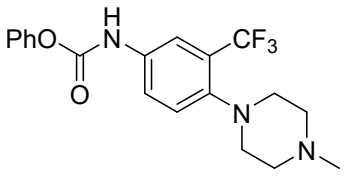
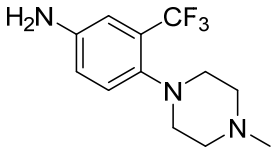
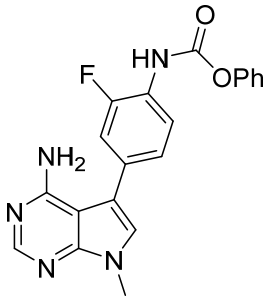
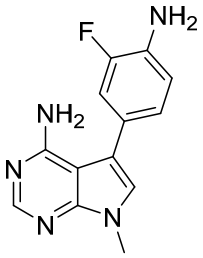
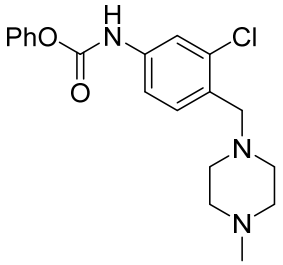
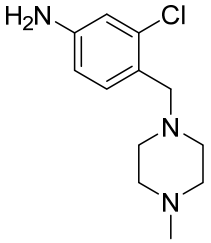
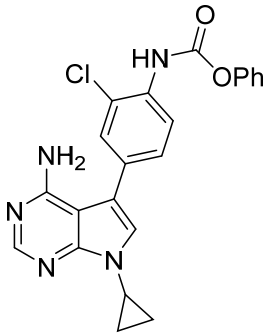
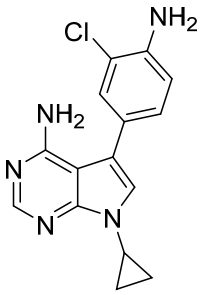
(i) el sólido precipitado se filtró, se lavó con THF y se secó para obtener el carbamato deseado *O*

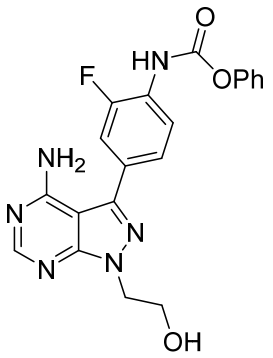
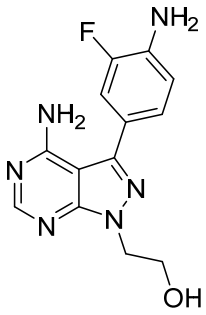
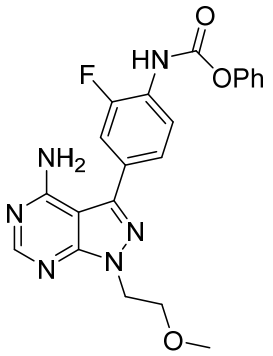
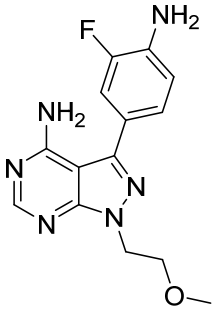
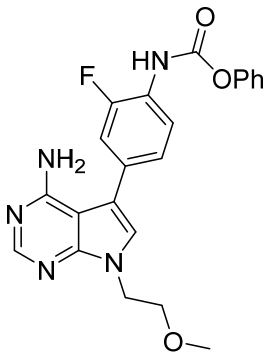
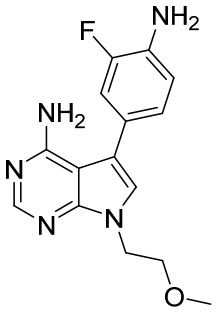
(ii) la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 mL) y lavó con salmuera (5 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró bajo presión reducida para producir material crudo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice malla 230-400, eluyendo con 10 a 20 % EtOAc en éter de petróleo), dando el carbamato deseado.

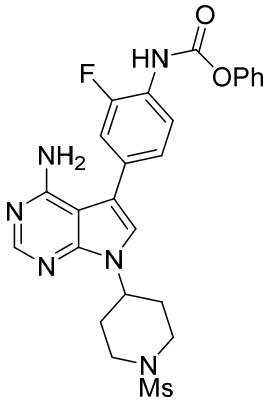
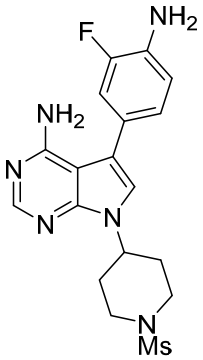
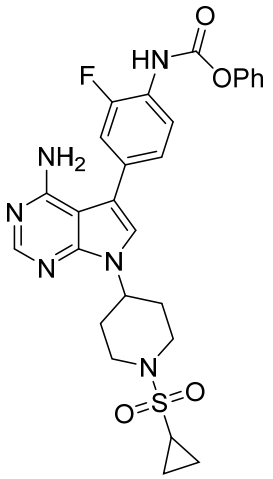
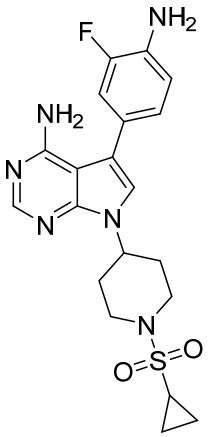
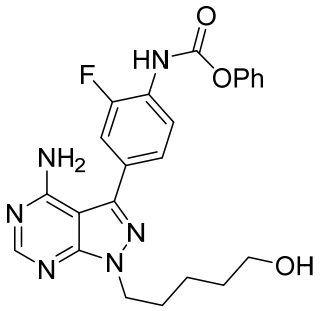
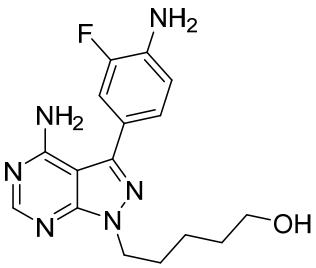
Los siguientes carbamatos se prepararon usando el procedimiento general anterior:

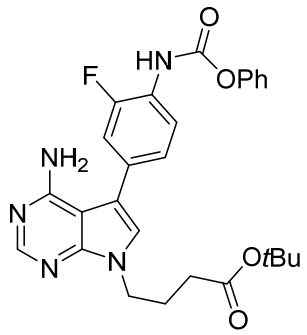
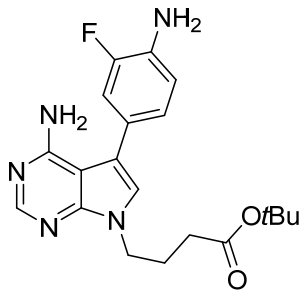
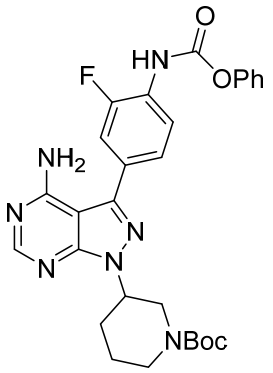
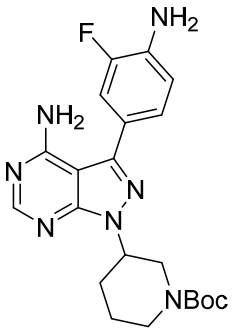
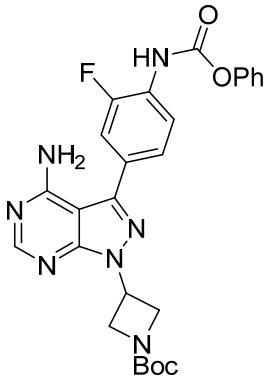
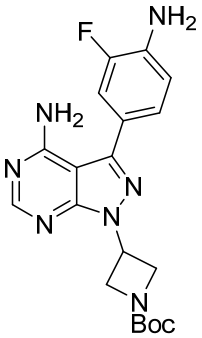
Compuesto Intermediario	Estructura de carbamato (producto)	Estructura de amina (material de inicio)	LCMS
C1			394.2 [M+H]
C2			408.2 [M+H]

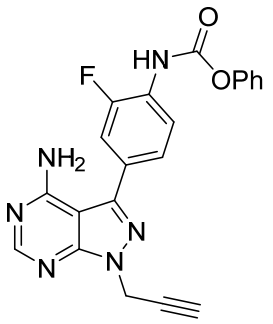
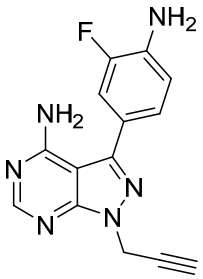
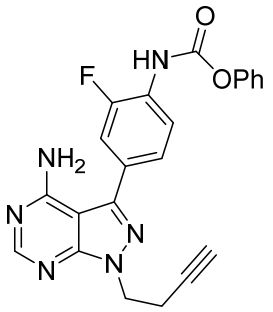
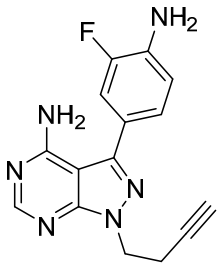
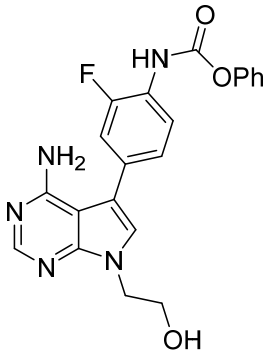
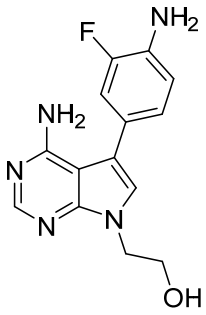
Compuesto Intermediario	Estructura de carbamato (producto)	Estructura de amina (material de inicio)	LCMS
C3			362.0 [M+H]
C4			313.2 [M+H]
C5			405.1 [M+H]
C6			404.2 [M+H]

Compuesto Intermediario	Estructura de carbamato (producto)	Estructura de amina (material de inicio)	LCMS
C7			380.2 [M+H]
C8			378.2 [M+H]
C9			360.1 [M+H]
C10			420.1 [M+H]

Compuesto Intermediario	Estructura de carbamato (producto)	Estructura de amina (material de inicio)	LCMS
C11			409.1 [M+H]
C12			423.2 [M+H]
C13			422.2 [M+H]

Compuesto Intermediario	Estructura de carbamato (producto)	Estructura de amina (material de inicio)	LCMS
C14			525.2 [M+H]
C15			551.2 [M+H]
C16			451.3 [M+H]

Compuesto Intermediario	Estructura de carbamato (producto)	Estructura de amina (material de inicio)	LCMS
C17			506.2 [M+H]
C18			548.2 [M+H]
C19			520.3 [M+H]

Compuesto Intermediario	Estructura de carbamato (producto)	Estructura de amina (material de inicio)	LCMS
C20			403.1 [M+H]
C21			417.1 [M+H]
C22			XX [M+H]

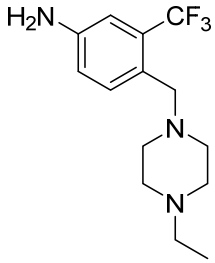
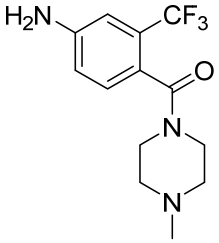
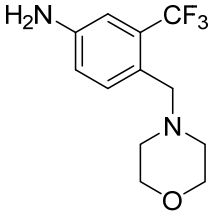
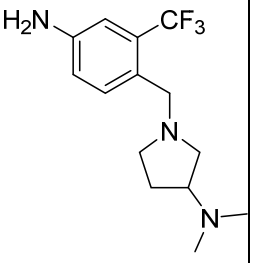
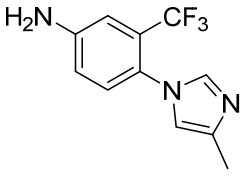
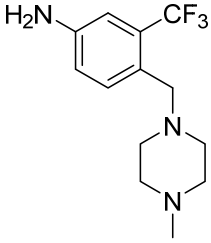
Todas las aminas usadas para la síntesis de los Compuestos Intermediarios de carbamato C están disponibles comercialmente, excepto las siguientes:

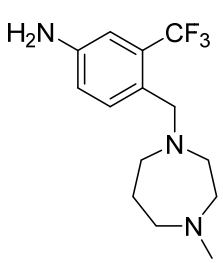
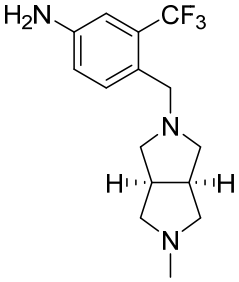
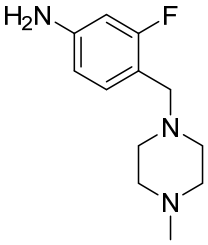
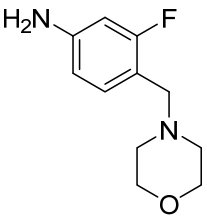
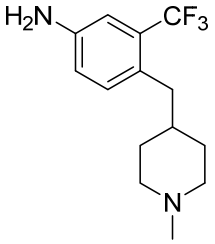
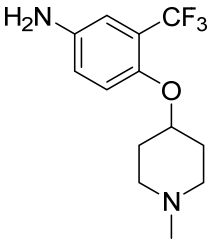
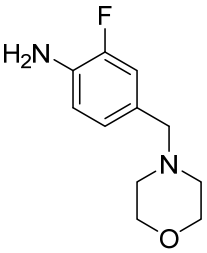
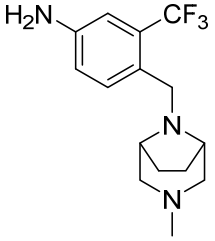
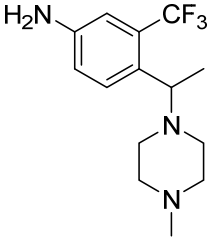
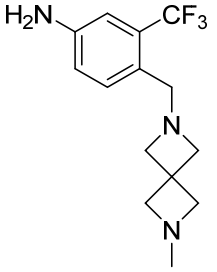
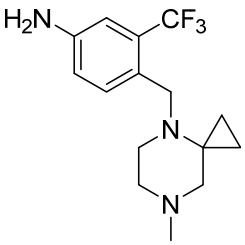
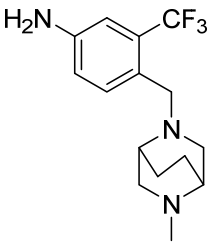
Se sintetizó 3-metil-4-morfolinoanilina (precursor de

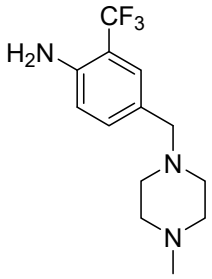
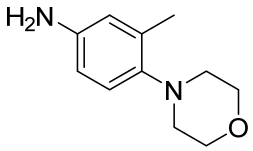
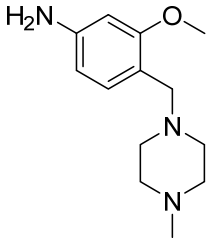
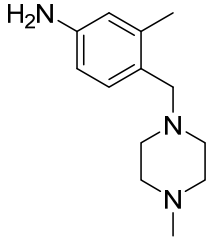
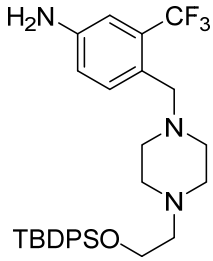
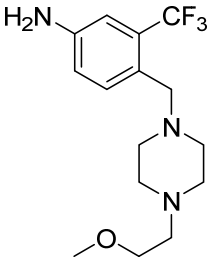
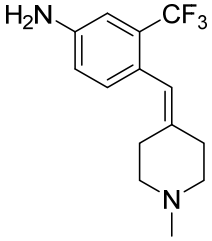
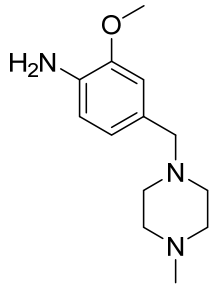
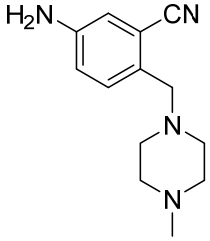
C4) a partir de 4-(2-metil-4-nitrofenil)morfolina como se informa en *J. Med. Chem.* 2017, 60(12), 5099-5119.

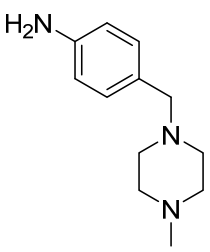
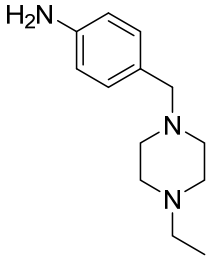
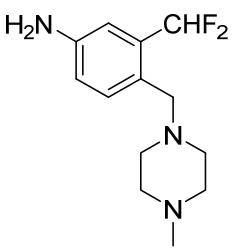
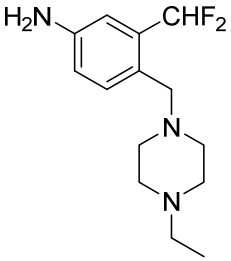
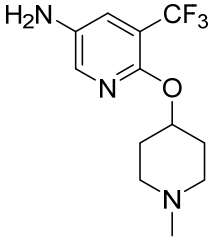
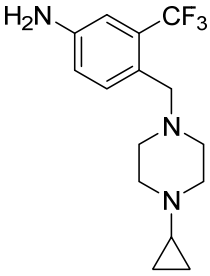
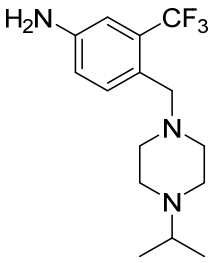
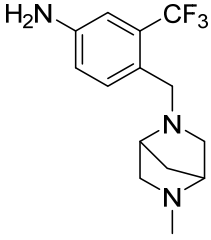
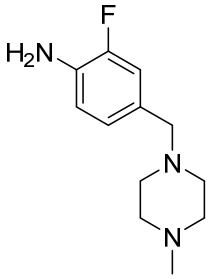
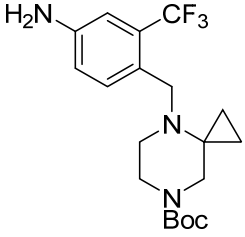
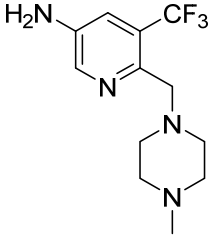
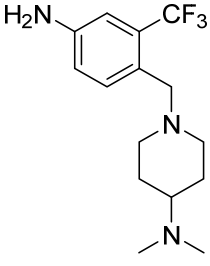
Se sintetizó 3-cloro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)anilina (precursor de C9) a partir de (4-amino-2-clorofenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona como se informa en la publicación del PCT Núm. WO 2020/135507 A1.

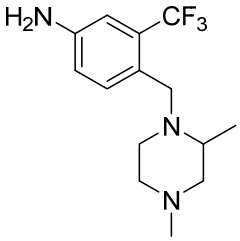
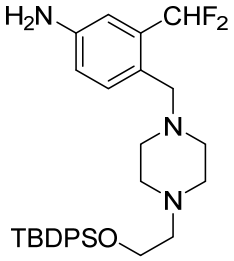
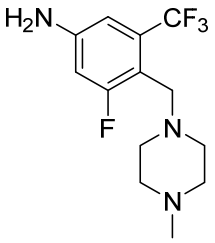
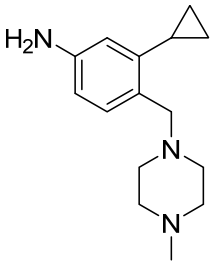
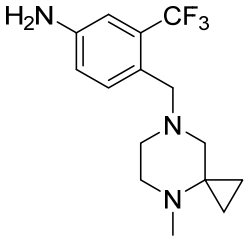
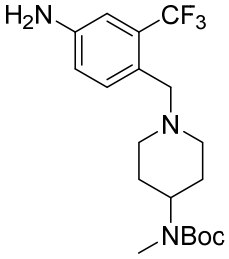
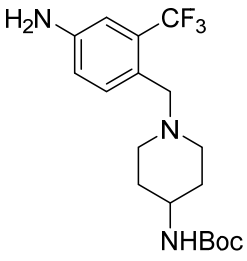
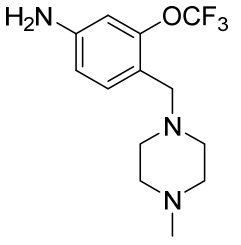
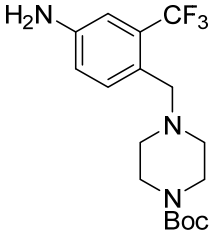
Compuestos Intermediarios de Amina D

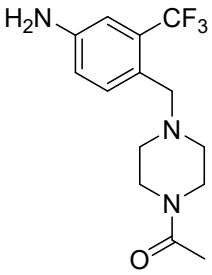
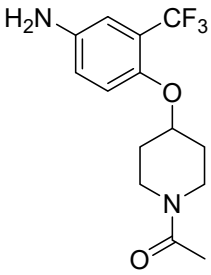
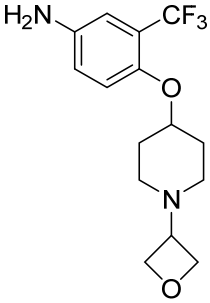
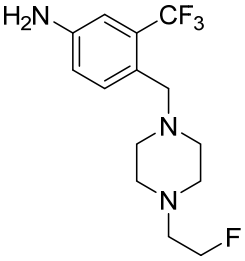
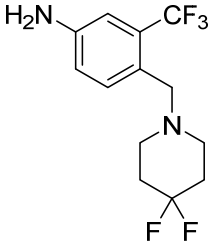
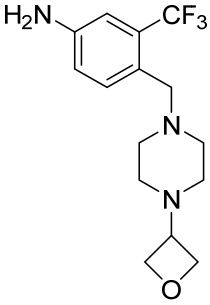
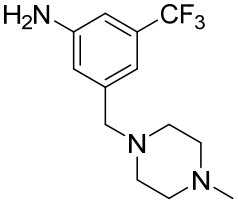
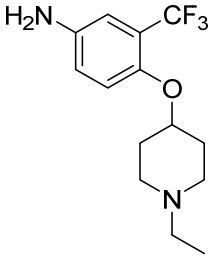
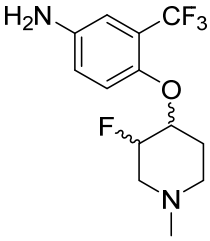
Compuesto Intermediario	D1	D2	D3
Estructura			
Compuesto Intermediario	D4	D5	D6
Estructura			
Compuesto Intermediario	D7	D8	D9

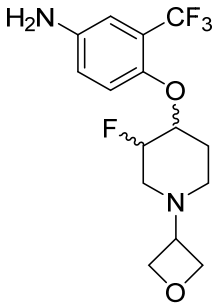
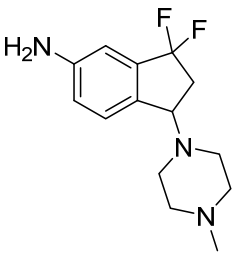
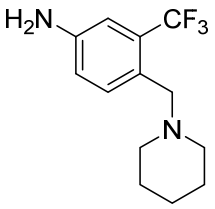
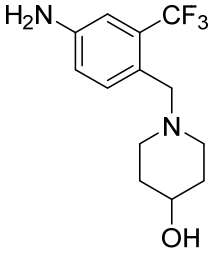
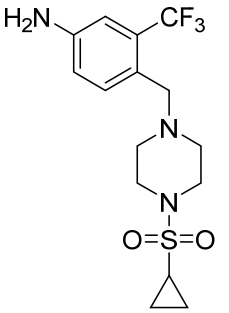
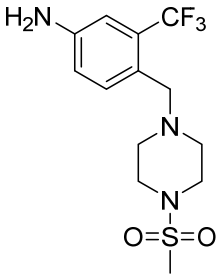
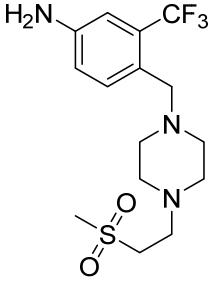
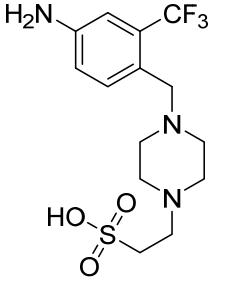
Estructura			
Compuesto Intermediario	D10	D11	D12
Estructura			
Compuesto Intermediario	D13	D14	D15
Estructura			
Compuesto Intermediario	D16	D17	D18
Estructura			

Compuesto Intermediario	D19	D20	D21
Estructura			
Compuesto Intermediario	D22	D23	D24
Estructura			
Compuesto Intermediario	D25	D26	D27
Estructura			
Compuesto Intermediario	D28	D29	D30

Estructura			
Compuesto Intermediario	D31	D32	D33
Estructura			
Compuesto Intermediario	D34	D35	D36
Estructura			
Compuesto Intermediario	D37	D38	D39
Estructura			

Compuesto Intermediario	D40	D41	D42
Estructura			
Compuesto Intermediario	D43	D44	D45
Estructura			
Compuesto Intermediario	D46	D47	D48
Estructura			
Compuesto Intermediario	D49	D50	D51

Estructura			
Compuesto Intermediario	D52	D53	D54
Estructura			
Compuesto Intermediario	D55	D56	D57a y D57b
Estructura			
Compuesto Intermediario	D58a y D58b	D59	D60

Estructura			
Compuesto Intermediario	D61	D62	D63
Estructura			
Compuesto Intermediario	D64	D65	
Estructura			

Todos los compuestos intermediarios de amina D están disponibles comercialmente, excepto los siguientes:

El Compuesto Intermediario D3 se preparó como se informa en la Publicación del PCT Núm. WO 2018/215668 A1.

El Compuesto Intermediario D4 se preparó como se

informa en la Publicación del PCT Núm. WO 2020/206583 A1.

El Compuesto Intermediario D5 se preparó como se informa en la Publicación del PCT Núm. WO 2016/029776 A1.

El Compuesto Intermediario D7 se preparó como se informa en la Publicación del PCT Núm. WO 2017/222285 A1.

El Compuesto Intermediario D8 se preparó como se informa en *J. Med. Chem.* 2012, 55(22), 10033-10046.

El Compuesto Intermediario D9 se preparó como se informa en la Publicación del PCT Núm. WO 2020/135507 A1.

El Compuesto Intermediario D10 se preparó como se informa en la Publicación del PCT Núm. WO 2014/012360 A1.

El Compuesto Intermediario D11 se preparó como se informa en la Publicación del PCT Núm. WO 2008/046802 A1.

El Compuesto Intermediario D12 se preparó como se informa en la Publicación del PCT Núm. WO 2019/200120 A1.

El Compuesto Intermediario D13 se preparó como se informa en la Publicación del PCT Núm. WO 2021/067569 A1.

Los Compuestos Intermediarios D14 y D15 y D46 se prepararon como se informa en la Publicación del PCT Núm. WO 2018/102751 A1.

Los Compuestos Intermediarios D18, D24, D35, D47 y D52 se prepararon como se informa en la Publicación del PCT Núm. WO 2022/008383 A1.

El Compuesto Intermediario D20 se preparó como se informa en *J. Med. Chem.* 2017, 60(12), 5099-5119.

El Compuesto Intermediario D21 se preparó como se informa en la Publicación del PCT Núm. WO 2006/066174 A1.

El Compuesto Intermediario D25 se preparó como se informa en la Publicación del PCT Núm. WO 2008/046802 A1.

El Compuesto Intermediario D26 se preparó como se informa N 113717156 A1.

El Compuesto Intermediario D30 y D31 se preparó como se informa en la Publicación del PCT Núm. WO 2021/226547 A2.

Los Compuestos Intermediarios D32 y D38 y D41 se prepararon como se informa en la Publicación del PCT Núm. WO 2019/200120 A1.

El Compuesto Intermediario D33 y D60 se preparó como se informa en la Publicación del PCT Núm. WO 2014/072220 A1.

Los Compuestos Intermediarios D34 y D49 y D56 se prepararon como se informa en la Publicación del PCT Núm. WO 2018/215668 A1.

El Compuesto Intermediario D39 se preparó como se informa en *J. Med. Chem.* 2012, 55(22), 10033-10046.

El Compuesto Intermediario D43 se preparó como se informa en la Publicación del PCT Núm. WO 2013/170774 A1.

El Compuesto Intermediario D48 se preparó como se informa en la Publicación del PCT Núm. WO 2019/196812 A1.

El Compuesto Intermediario D51 y D58 se preparó como se informa en la Publicación del PCT Núm. WO 2013/152198 A1.

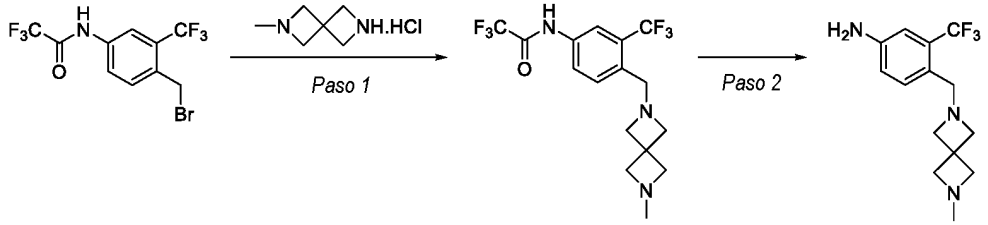
El Compuesto Intermediario D53 se preparó como se

informa en la Publicación del PCT Núm. WO 2017/222285 A1.

El Compuesto Intermediario D54 se preparó como se informa en la Publicación del PCT Núm. WO 2021/164742 A1.

El Compuesto Intermediario D59 se preparó como se informa en la Publicación del PCT Núm. WO 2014/019338 A1.

El Compuesto Intermediario D16 se preparó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



Compuesto Intermediario D16

4-((6-metil-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina

Paso 1: Síntesis de 2,2,2-trifluoro-*N*-(4-((6-metil-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida

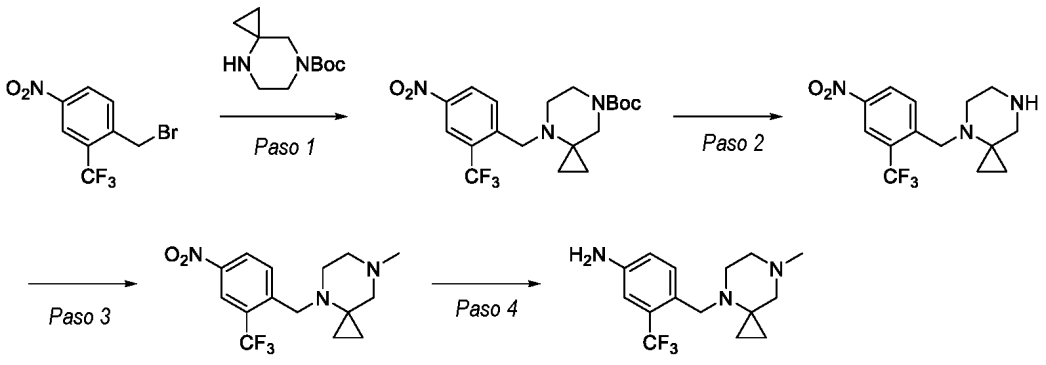
Se adicionó Cs_2CO_3 (0.548 g, 1.682 mmol) y clorhidrato de 2-metil-2,6-diazaespiro[3.3]heptano (0.250 g, 1.682 mmol) a una solución de *N*-(4-(bromometil)-3-(trifluorometil)fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (sintetizada como se informa en *Org Process Res Dev* 2008, 12(6), 1146-1155, 0.589 g, 1.682 mmol) en ACN (5 mL) y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 12 h. Una vez completada la reacción (como se indica por TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de una

almohadilla de Celite® (es decir, tierra de diatomeas) y el filtrado resultante se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0.7 g, crudo) que se usó sin purificación adicional. LCMS: 382.1 [M+H].

Paso 2: Síntesis de 4-((6-metil-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina

Se adicionó K_2CO_3 (0.178 g, 1.285 mmol) a una solución de 2,2,2-trifluoro-*N*-(4-((6-metil-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida (0.700 g, 1.836 mmol) en MeOH (2 mL) y agua (2 mL) y la solución resultante se agitó a 25 °C durante 12 h. Una vez completada la reacción (como se indica por TLC), la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar el material crudo que se purificó por HPLC preparativa (eluyendo con 0.1 % de TFA en agua y ACN), para obtener el compuesto del título como una goma incolora (0.075 g, 14 % de rendimiento). LCMS: 286.2 [M+H].

El Compuesto Intermediario D17 se preparó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



Compuesto Intermediario D17

4-((7-metil-4,7-diazaespiro[2.5]octan-4-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina

Paso 1: Síntesis de 4-(4-nitro-2-(trifluorometil)bencil)-4,7-diazaespiro[2.5]octan-7-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el paso 1 del compuesto intermediario D16, a partir de 1-(bromometil)-4-nitro-2-(trifluorometil)benceno (sintetizado como se informa en la Publicación del PCT Núm. WO 2014/206343 A1, 0.228 g, 0.804 mmol) y clorhidrato de 4,7-diazaespiro[2.5]octano-7-carboxilato de terc-butilo (0.200 g, 0.804 mmol), y se obtuvo como un sólido blanco (0.091 g, 26 % de rendimiento) después de la purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice malla 230-400, eluyendo con 5 % de EtOAc en éter de petróleo). LCMS: 416.2 [M+H].

***Paso 2*: Síntesis de 4-(4-nitro-2-(trifluorometil)bencil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano**

Se adicionó HCl en 1,4-dioxano (4M, 1.5 mL, 0.335 mmol) a una solución de 4-(4-nitro-2-(trifluorometil)bencil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano-7-carboxilato de terc-butilo (0.139 g, 0.335 mmol) en DCM (6 mL) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. Una vez completada la reacción (como se indica por TLC), la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto

del título como un sólido marrón pálido (0.10 g, 38% de rendimiento). LCMS: 316.1 [M+H].

Paso 3 **Síntesis de 7-metil-4-(4-nitro-2-(trifluorometil)bencil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano**

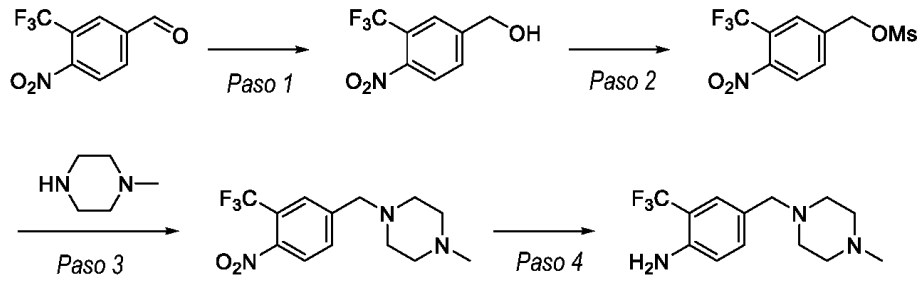
Se adicionó formaldehído (37 % en agua, 0.070 g, 0.856 mmol), ácido acético (0.031 g, 0.514 mmol) y STAB (0.145 g, 0.685 mmol) a una solución de 4-(4-nitro-2-(trifluorometil)bencil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano (0.108 g, 0.343 mmol) en THF (8 mL) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. Una vez completada la reacción (como se indica por UPLC), la mezcla de reacción se extinguió con $NaHCO_3$ acuoso (10 %, 5 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como una goma marrón (0.076 g, cruda) que se usó sin purificación adicional. LCMS: 330.1 [M+H].

Paso 4**: Síntesis de 4-((7-metil-4,7-diazaespiro[2.5]octan-4-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina**

Se adicionó polvo de hierro (0.129 g, 2.308 mmol) y NH_4Cl (0.123 g, 2.308 mmol) a una suspensión de 7-metil-4-(4-nitro-2-(trifluorometil)bencil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano (0.076 g, 0.231 mmol) en etanol (5 mL) y agua (1.25 mL) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2 h. Una vez completada la reacción (como se indica por UPLC), la mezcla

de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® (es decir, tierra de diatomeas) que luego se enjuagó con DCM (5 mL). Los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida, dando material crudo que se tomó en DCM (10 mL), se lavó con salmuera (2 mL), se secó sobre Na_2SO4, se filtró y concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (0.055 g, crudo) como una goma marrón pálida que se usó sin purificación adicional. LCMS: 300.1 [M+H].

El Compuesto Intermediario D19 se preparó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



Compuesto Intermediario D19

4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-2-(trifluorometil)anilina

***Paso* 1: Síntesis de (4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)metanol**

Se adicionó $NaBH_4$ (0.0518 g, 1.369 mmol) en porciones a una solución de 4-nitro-3-(trifluorometil)benzaldehído (0.250 g, 1.141 mmol) en THF (8 mL) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 1 h. Una vez completada la reacción (como se indica por TLC), la mezcla de reacción se extinguió con una solución saturada de NH_4Cl (6 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Los extractos orgánicos

combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (0.259 g, crudo) que se usó sin purificación o caracterización adicional.

***Paso 2*: Síntesis de metanosulfonato de 4-nitro-3-(trifluorometil)bencilo**

Se adicionó TEA (0.173 g, 1.709 mmol) y MsCl (0.144 g, 1.254 mmol) a una solución de (4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)metanol (0.252 g, 1.140 mmol) en DCM (7 mL) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 1 h. Una vez completada la reacción (como se indica mediante TLC), la mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 mL) y se lavó con salmuera (2 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (0.276 g, crudo) que se usó sin purificación o caracterización adicional.

***Paso 3* Síntesis de 1-metil-4-(4-nitro-3-(trifluorometil)bencil)piperazina**

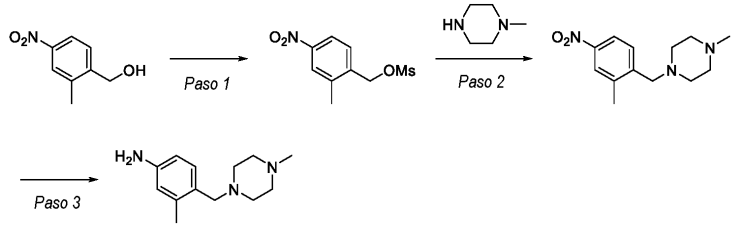
Se adicionó K_2CO_3 (0.255 g, 1.845 mmol) y 1-metilpiperazina (0.092 g, 0.922 mmol) a una solución de metanosulfonato de 4-nitro-3-(trifluorometil)bencilo (0.276 g, 0.922 mmol) en ACN (6 mL) y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 16 h. Una vez completada la reacción (como se indica por TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® (es decir, tierra de diatomeas)

que luego se enjuagó con ACN (2 × 2 mL). Los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (0.251 g, 74 % de rendimiento) que se usó sin purificación adicional. LCMS: 304.4 [M+H].

***Paso 4*: Síntesis de 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-2-(trifluorometil)anilina**

Se adicionó Pd/C (10 %, 0.025 g) a una solución de 1-metil-4-(4-nitro-3-(trifluorometil)bencil)piperazina (0.251 g, 0.828 mmol) en MeOH (8 mL) y la suspensión resultante se agitó a 25 °C bajo atmósfera de H_2 (presión de la vejiga) durante 16 h. Una vez completada la reacción (como se indica por TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® (es decir, tierra de diatomeas) que luego se enjuagó con MeOH (5 mL). Los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0.209 g, 67 % de rendimiento) que se usó sin purificación adicional. LCMS: 274.1 [M+H].

El Compuesto Intermediario D22 se preparó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



Compuesto Intermediario D22

3-metil-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)anilina

***Paso* 1: Síntesis de metanosulfonato de 2-metil-4-nitrobencilo**

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el paso 2 del compuesto intermediario D19, a partir de (2-metil-4-nitrofenil)metanol (sintetizado como se informa en la Publicación del PCT Núm. WO 2015/117147 A1, 0.240 g, 1.436 mmol), y se usó sin purificación o caracterización adicional (0.250 g, 71 % de rendimiento).

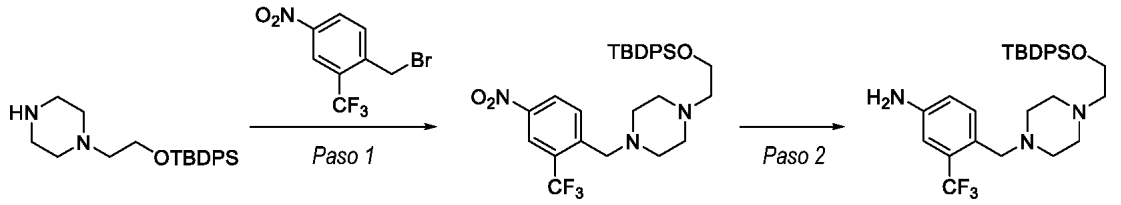
***Paso 2*: Síntesis de 1-metil-4-(2-metil-4-nitrobencil)piperazina**

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el paso 3 del compuesto intermediario D19, a partir de metanosulfonato de 2-metil-4-nitrobencilo (0.250 g, 1.019 mmol) y 1-metilpiperazina (0.102 g, 1.019 mmol), y se usó sin purificación adicional (0.254 g, 74 % de rendimiento). LCMS: 250.3 [M+H].

***Paso 3* Síntesis de 3-metil-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)anilina**

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el paso 4 del compuesto intermediario D19, a partir de 1-metil-4-(2-metil-4-nitrobencil)piperazina (0.240 g, 0.963 mmol), y se usó sin purificación adicional (0.169 g, 80 % de rendimiento). LCMS: 220.2 [M+H].

El Compuesto Intermediario D23 se preparó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



Compuesto Intermediario D23

4-((4-(2-((terc-butildifenilsilil)oxi)etil)piperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina

***Paso* 1: Síntesis de 1-(2-((terc-butildifenilsilil)oxi)etil)-4-(4-nitro-2-(trifluorometil)bencil)piperazina**

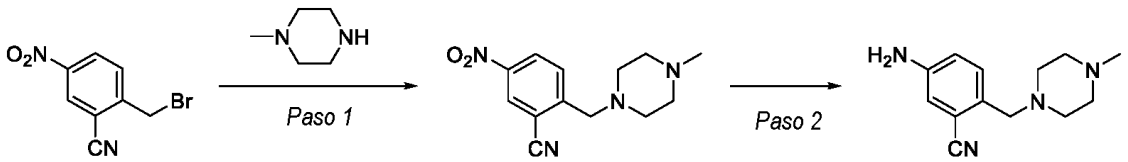
Cs_2CO_3 (0.688 g, 2.112 mmol) y 1-(2-((terc-butildifenilsilil)oxi) etil)piperazina (sintetizado como se informa en la publicación del PCT Núm. WO 2012/017251 A1, 0.519 g, 1.408 mmol) a una solución de 1-(bromometil)-4-nitro-2-(trifluorometil)benceno (sintetizado como se informa en la publicación del PCT Núm. WO 2014/206343 A1, 0.400 g, 1.408 mmol) en THF (6 mL) y la mezcla resultante se agitó 25 °C durante 12 h. Una vez completada la reacción (como se indica por TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® (es decir, tierra de diatomeas) y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el material crudo que se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice malla 230-400, eluyendo con 10 % de EtOAc en éter de petróleo), dando el compuesto del título como un

sólido blanco (0.560 g, 69 % de rendimiento). LCMS: 572.2 [M+H].

***Paso 2*: Síntesis de 4-((4-(2-((terc-butildifenilsilil)oxi)etil)piperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina**

El compuesto del título se preparó a través de un procedimiento similar descrito para el paso 4 del compuesto intermediario D17, a partir de 1-(2-((terc-butildifenilsilil)oxi)etil)-4-(4-nitro-2-(trifluorometil)-bencil)piperazina (0.560 g, 0.980 mmol), y se obtuvo como una goma amarilla (0.530 g, rendimiento cuantitativo) que se usó sin purificación adicional. LCMS: 542.3 [M+H].

El Compuesto Intermediario D27 se preparó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



Compuesto Intermediario D27

5-amino-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)benzonitrilo

***Paso* 1: Síntesis de 2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-nitrobenzonitrilo**

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el paso 1 del compuesto intermediario D23, a partir de 2-(bromometil)-5-nitrobenzonitrilo (0.100 g, 0.415 mmol) y 1-metilpiperazina

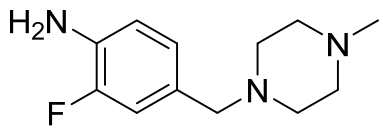
(0.042 g, 0.415 mmol), y se obtuvo como una goma amarilla (0.077 g, 71 % de rendimiento) que se usó sin purificación adicional. LCMS: 261.1 [M+H].

***Paso 2*: Síntesis de 5-amino-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)benzonitrilo**

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el paso 4 del compuesto intermediario D17, a partir de 2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-nitrobenzonitrilo (0.077 g, 0.296 mmol), y se obtuvo como una goma amarilla (0.068 g, 85 % de rendimiento) que se usó sin purificación adicional. LCMS: 231.2 [M+H].

Compuesto Intermediario D36

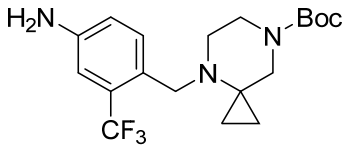
2-fluoro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)anilina



El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el paso 4 del compuesto intermediario D17, a partir de 1-(3-fluoro-4-nitrobencil)-4-metilpiperazina (sintetizada como se informa en la Publicación del PCT Núm. WO 2009/002916 A2, 0.125 g, 0.494 mmol), y se obtuvo como una goma marrón (0.065 g, 59 % de rendimiento) que se usó sin purificación adicional. LCMS: 224.3 [M+H].

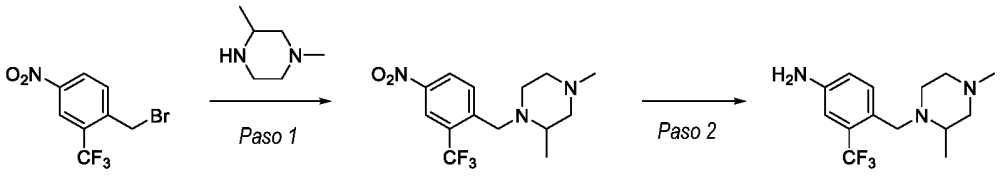
Compuesto Intermediario D37

2-fluoro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)anilina



El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar descrito para el paso 4 del compuesto intermediario D17, a partir de 4-(4-nitro-2-(trifluorometil)bencil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano-7-carboxilato de terc-butilo (paso 1 del compuesto intermediario D17, 0.120 g, 0.289 mmol), y se obtuvo como un sólido marrón pálido (0.080 g, 72% de rendimiento) que se usó sin purificación adicional. LCMS: 386.2 [M+H].

El Compuesto Intermediario D40 se preparó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



Compuesto Intermediario D40

4-((2,4-dimetilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)-anilina

***Paso* 1: Síntesis de 2,4-dimetil-1-(4-nitro-2-(trifluorometil)bencil)piperazina**

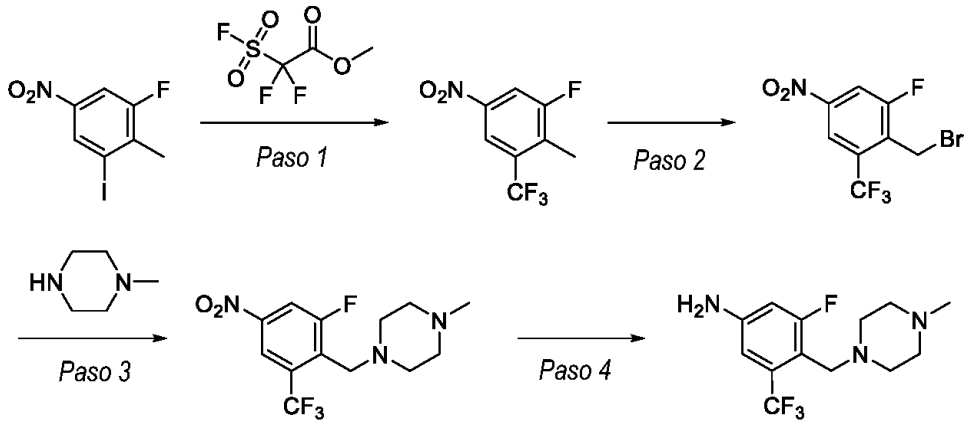
El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar descrito para el paso 1 del compuesto

intermediario D23, a partir de 1-(bromometil)-4-nitro-2-(trifluorometil)benceno (0.250 g, 0.880 mmol) y 1,3-dimetilpiperazina (0.101 g, 0.880 mmol), y se obtuvo como una goma amarilla (0.270 g, rendimiento cuantitativo) que se usó sin purificación adicional. LCMS: 318.1 [M+H].

***Paso 2*: Síntesis de 4-((2,4-dimetilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina**

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el paso 4 del compuesto intermediario D17, a partir de 2,4-dimetil-1-(4-nitro-2-(trifluorometil)bencil)piperazina (0.287 g, 0.904 mmol), y se obtuvo como una goma amarilla (0.074 g, 26 % de rendimiento) que se usó sin purificación adicional. LCMS: 288.2 [M+H].

El Compuesto Intermediario D42 se preparó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



Compuesto Intermediario D42

3-fluoro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-

(trifluorometil)anilina

***Paso* 1: Síntesis de 1-fluoro-2-metil-5-nitro-3-(trifluorometil)benceno**

Una mezcla de 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (2.57 mL, 20.07 mmol), yoduro de cobre(I) (0.38 g, 2.007 mmol) y 1-fluoro-3-yodo-2-metil-5-nitrobenceno (sintetizado como se informa en la publicación del PCT Núm. WO 2019/044946 A1, 0.940 g, 3.34 mmol) en DMF (8 mL) se purgó con N_2 durante 15 minutos y luego se agitó a 110 °C durante 16 h. Una vez completada la reacción (como se indica por GCMS), la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® (es decir, tierra de diatomeas) que luego se lavó con DCM (20 mL). Los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida para dar el material crudo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice malla 230-400, eluyendo con éter de petróleo), para obtener el compuesto del título como un líquido incoloro (0.461 g, 62 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.46-8.48 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 2.41 (s, 3H); GCMS: 223 [M].

***Paso* 2: Síntesis de 2-(bromometil)-1-fluoro-5-nitro-3-(trifluorometil)benceno**

Se adicionó AIBN (0.068 g, 0.413 mmol) y NBS (0.368 g, 2.066 mmol) a una solución de 1-fluoro-2-metil-5-nitro-3-(trifluorometil)benceno (0.461 g, 2.066 mmol) en DCE (25 mL) y la mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 16 h. Una vez

completada la reacción (como se indica por TLC), la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar el material crudo que se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice malla 230-400, eluyendo con éter de petróleo), para obtener el compuesto del título como un líquido amarillo (0.20 g, 32 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.60-8.63 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 4.77 (s, 2H).

***Paso 3*: Síntesis de 1-(2-fluoro-4-nitro-6-(trifluorometil)bencil)-4-metilpiperazina**

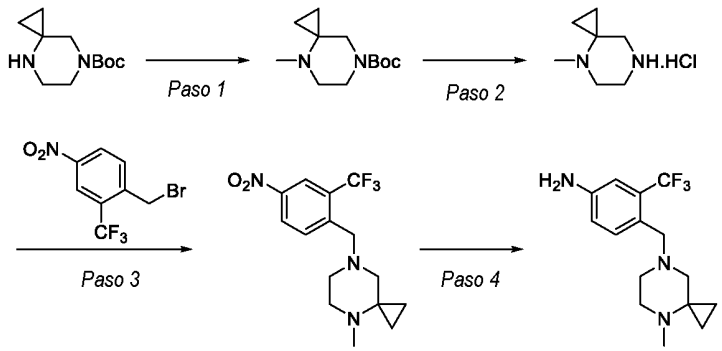
El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el paso 1 del compuesto intermediario D23, a partir de 2-(bromometil)-1-fluoro-5-nitro-3-(trifluorometil)benceno (0.200 g, 0.662 mmol) y 1-metilpiperazina (0.066 g, 0.662 mmol), y se obtuvo como una goma amarilla (0.145 g, 68 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.47-8.51 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.42 (s, 4H), 2.19-2.34 (m, 4H), 2.13 (s, 3H). LCMS: 322.1 [M+H].

***Paso 4*: Síntesis de 3-fluoro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)anilina**

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar descrito para el paso 4 del compuesto intermediario D19, a partir de 1-(2-fluoro-4-nitro-6-(trifluorometil)bencil)-4-metilpiperazina (0.143 g, 0.445 mmol), y se obtuvo como una goma marrón pálida (0.074 g, 26%

de rendimiento) que se usó sin purificación adicional. LCMS: 292.3 [M+H].

El Compuesto Intermediario D44 se preparó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



Compuesto Intermediario D44

4-((4-metil-4,7-diazaespiro[2.5]octan-7-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina

***Paso* 1: Síntesis de 4-metil-4,7-diazaespiro[2.5]octan-7-carboxilato de terc-butilo**

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el paso 3 del compuesto intermediario D17, a partir de 4,7-diazaespiro[2.5]octano-7-carboxilato de terc-butilo (0.200 g, 0.942 mmol), y se obtuvo como una goma incolora (0.139 g, crudo) que se usó sin purificación adicional. LCMS: 227.1 [M+H].

***Paso 2*: Síntesis de clorhidrato de 4-metil-4,7-diazaespiro[2.5]octano**

El compuesto del título se preparó mediante un

procedimiento similar descrito para el paso 2 del compuesto intermediario A15, a partir de 4-metil-4,7-diazaespiro[2.5]octano-7-carboxilato de terc-butilo (0.139 g, 0.614 mmol) con 1,4-dioxano como solvente (3 mL), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.080 g, crudo) que se usó sin purificación adicional. LCMS: 127.3 [M+H].

***Paso 3*: Síntesis de 4-metil-7-(4-nitro-2-(trifluorometil)bencil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano**

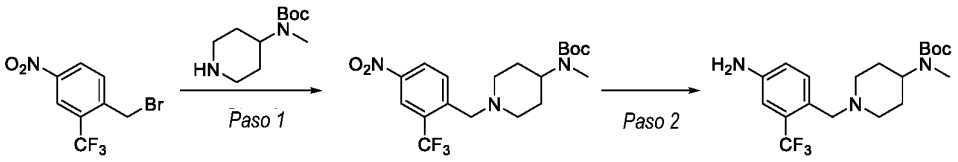
El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el paso 1 del compuesto intermediario D23, a partir de 1-(bromometil)-4-nitro-2-(trifluorometil)benceno (0.150 g, 0.528 mmol) y 4-metil-4,7-diazaespiro[2.5]octano (0.066 g, 0.528 mmol), y se obtuvo como una goma amarilla (0.045 g, 26 % de rendimiento). LCMS: 330.2 [M+H].

***Paso 4*: Síntesis de 4-((4-metil-4,7-diazaespiro[2.5]octan-7-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina**

El compuesto del título se preparó a través de un procedimiento similar descrito para el paso 2 del compuesto intermediario B2, a partir de 4-metil-7-(4-nitro-2-(trifluorometil)bencil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano (0.045 g, 0.137 mmol), y se obtuvo como un sólido amarillo pálido (0.033 g, 81% de rendimiento) que se usó sin purificación adicional. LCMS: 300.2 [M+H].

El Compuesto Intermediario D45 se preparó de acuerdo

con el siguiente esquema de reacción:



Compuesto Intermediario D45

(1-(4-amino-2-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-il)(metil)carbamato de terc-butilo

***Paso* 1: Síntesis de metil(1-(4-nitro-2-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo**

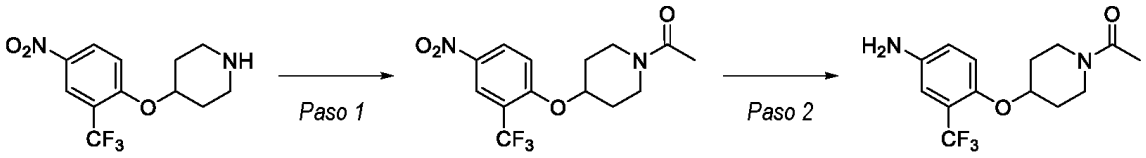
El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el paso 1 del compuesto intermediario D23, a partir de 1-(bromometil)-4-nitro-2-(trifluorometil)benceno (0.199 g, 0.700 mmol) y metil(piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (0.150 g, 0.700 mmol), y se obtuvo como una goma amarilla (0.284 g, 97 % de rendimiento). LCMS: 418.2 [M+H].

***Paso 2*: Síntesis de (1-(4-amino-2-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-il)(metil)carbamato de terc-butilo**

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar descrito para el paso 2 del compuesto intermediario B2, a partir de (1-(4-nitro-2-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-il)carbamato de metilo terc-butilo (0.285 g, 0.683 mmol), y se obtuvo como un sólido

amarillo pálido (0.260 g, cuantitativo) que se usó sin purificación adicional. LCMS: 388.2 [M+H].

El Compuesto Intermediario D50 se preparó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



Compuesto Intermediario D50

1-(4-(4-amino-2-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)etan-1-ona

***Paso* 1: Síntesis de 1-(4-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)etan-1-ona**

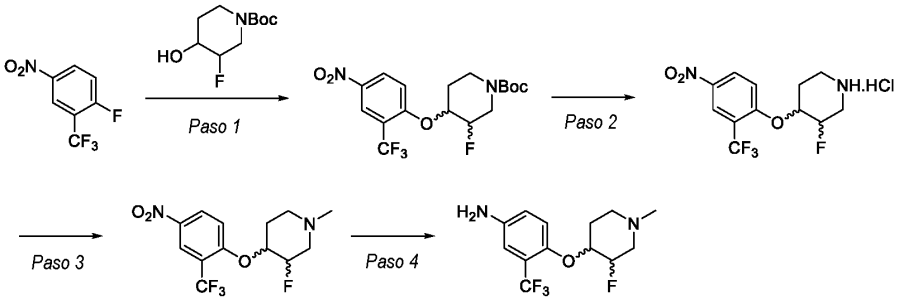
Se adicionó TEA (0.425 ml, 3.050 mmol) y anhídrido acético (0.125 ml, 1.321 mmol) a una solución de 4-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenoxi)piperidina (sintetizada como se informa en la publicación del PCT Núm. WO 2018/222917 A1, 0.295 g, 1.016 mmol) en DCM (4 mL) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. Una vez completada la reacción (como se indica por TLC), la mezcla de reacción se extinguió con agua con hielo (10 mL) y se extrajo con DCM (2 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron bajo presión reducida para dar el material crudo que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice 230-400, eluyendo con 80 % EtOAc en éter de petróleo), para obtener el

compuesto del título como una goma amarilla (0.232 g, 70 % de rendimiento). LCMS: 333.2 [M+H].

***Paso 2*: Síntesis de 1-(4-(4-amino-2-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)etan-1-ona**

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el paso 2 del compuesto intermediario B2, a partir de 1-(4-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il)etan-1-ona (0.230 g, 0.692 mmol), y se obtuvo como una goma marrón pálida (0.131 g, 63 % de rendimiento) después de la purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice 230-400, eluyendo con MeOH al 5 % en DCM). LCMS: 303.1 [M+H].

Los Compuestos Intermediarios D57a y D57b se prepararon de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



Compuestos Intermediarios D57a y D57b

4-((3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-3-(trifluorometil)anilina

***Paso 1*: Síntesis de 3-fluoro-4-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo**

Se adicionó Cs_2CO_3 (0.896 g, 2.750 mmol) a una

solución de 1-fluoro-4-nitro-2-(trifluorometil)benceno (0.250 g, 1.196 mmol) y 3-fluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0.288 g, 1.315 mmol) en DMF (6 mL) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 16 h. Una vez completada la reacción (como se indica por TLC), la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (60 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para obtener material crudo que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice malla 230-400, eluyendo con 20 % EtOAc en éter de petróleo), dando dos diastereómeros del compuesto del título como gomas incoloras (primer pico de elución: 0.123 g, 30 % de rendimiento; segundo pico de elución: 0.159 g, 39 % de rendimiento). LCMS: 309.1 [M+H-Boc] para ambos diastereómeros.

***Paso 2*: Síntesis de 3-fluoro-4-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenoxi)piperidina**

Se prepararon dos diastereómeros del compuesto del título mediante un procedimiento similar descrito para el paso 2 del compuesto intermediario A15, a partir de 3-fluoro-4-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (primer diastereómero: 0.123 g, 0.301 mmol; segundo diastereómero: 0.159 g, 0.389 mmol) con 1,4-dioxano como solvente (3 o 5 mL), y se obtuvieron como sólidos

blanquecinos (primer diastereómero: 0.119 g; segundo diastereómero: 0.125 g; sales de clorhidrato crudo) que se usaron sin purificación adicional. LCMS: 309.1 [M+H] para ambos diastereómeros.

***Paso 3*: Síntesis de 3-fluoro-1-metil-4-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenoxi)piperidina**

Se prepararon dos diastereómeros del compuesto del título mediante un procedimiento similar al descrito para el paso 3 del compuesto intermediario D17, a partir de 3-fluoro-4-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenoxi)piperidina (primer diastereómero: 0.196 g, 0.636 mmol; segundo diastereómero: 0.093 g, 0.302 mmol), y se obtuvieron como gomas incoloras (primer diastereómero: 0.189 g; segundo diastereómero: 0.055 g; crudo) que se usaron sin purificación adicional. LCMS: primer diastereómero 323.2 [M+H]; segundo diastereómero 323.1 [M+H].

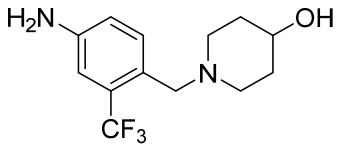
***Paso 2*: Síntesis de 4-((3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-3-(trifluorometil)anilina**

Se prepararon dos diastereómeros del compuesto del título mediante un procedimiento similar al descrito para el paso 4 del compuesto intermediario D19, a partir de 3-fluoro-1-metil-4-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenoxi)piperidina (primer diastereómero: 0.220 g, 0.683 mmol; segundo diastereómero: 0.055 g, 0.683 mmol), y se obtuvieron como gomas marrones pálidas (primer diastereómero: 0.085 g, 42 %

de rendimiento; segundo diatereómero: 0.045 g, 90 % de rendimiento) que se usaron sin purificación adicional. LCMS: primer diastereómero 293.1 [M+H]; segundo diastereómero 293.2 [M+H].

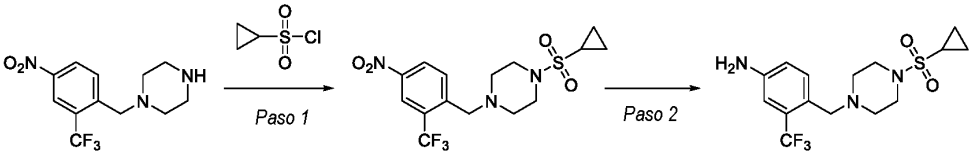
Compuesto Intermediario D61

1-(4-amino-2-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-ol



El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar descrito para el paso 4 del compuesto intermediario D19, a partir de 1-(4-nitro-2-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-ol (0.254 g, 0.835 mmol), y se obtuvo como una goma marrón pálida (0.173 g, 75 % de rendimiento) que se usó sin purificación adicional. LCMS: 275.2 [M+H].

El Compuesto Intermediario D62 se preparó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



Compuesto Intermediario D62

4-((4-(ciclopropilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina

***Paso* 1: Síntesis de 1-(ciclopropilsulfonil)-4-(4-nitro-2-**

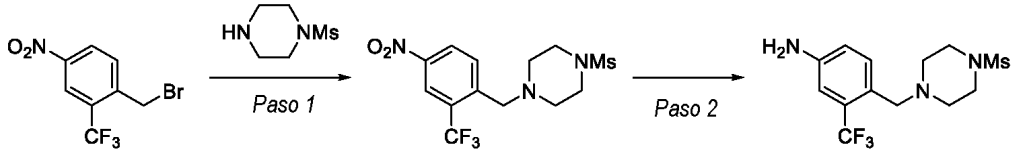
(trifluorometil)bencil)piperazina

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el paso 3 del compuesto intermediario A15, a partir de 1-(4-nitro-2-(trifluorometil)bencil)piperazina (sintetizada como se informa en la Publicación del PCT Núm. WO 2014/072220 A1, 0.408 g, 1.411 mmol) y cloruro de ciclopropanosulfonilo (0.198 g, 1.411 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.275 g, 49 % de rendimiento). LCMS: 394.0 [M+H].

***Paso 2*: Síntesis de 4-((4-(ciclopropilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina**

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar descrito para el paso 4 del compuesto intermediario D19, a partir de 1-(ciclopropilsulfonil)-4-(4-nitro-2-(trifluorometil)bencil)piperazina (0.272 g, 0.691 mmol), y se obtuvo como una goma marrón pálida (0.225 g, 90 % de rendimiento) que se usó sin purificación adicional. LCMS: 364.2 [M+H].

El Compuesto Intermediario D63 se preparó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



Compuesto Intermediario D63

4-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-3-

(trifluorometil)anilina

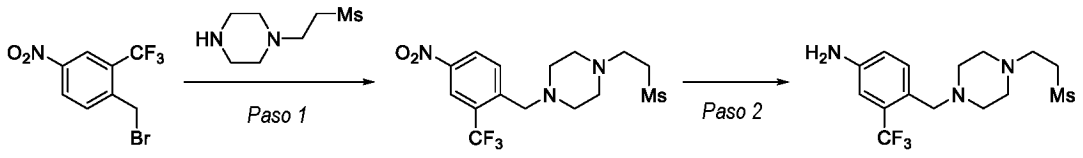
***Paso* 1: Síntesis de 1-(metilsulfonil)-4-(4-nitro-2-(trifluorometil)bencil)piperazina**

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el paso 1 del compuesto intermediario D23, a partir de 1-(bromometil)-4-nitro-2-(trifluorometil)benceno (0.250 g, 0.880 mmol) y 1-(metilsulfonil)piperazina (0.145 g, 0.880 mmol), y se obtuvo como un sólido amarillo pálido (0.060 g, 19 % de rendimiento). LCMS: 368.1 [M+H].

***Paso 2*: Síntesis de 4-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina**

El compuesto del título se preparó a través de un procedimiento similar descrito para el paso 4 del compuesto intermediario D19, a partir de 1-(metilsulfonil)-4-(4-nitro-2-(trifluorometil)bencil)piperazina (0.050 g, 0.136 mmol), y se obtuvo como una goma marrón pálida (0.037 g, 81 % de rendimiento) que se usó sin purificación adicional. LCMS: 338.2 [M+H].

El Compuesto Intermediario D64 se preparó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



Compuesto Intermediario D64

4-((4-(2-(metilsulfonil)etil)piperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina

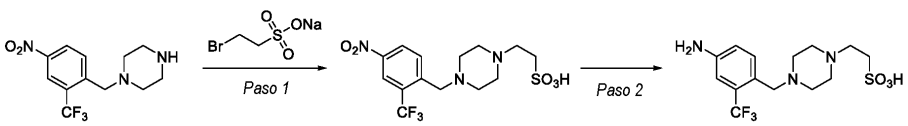
***Paso* 1: Síntesis de 1-(2-(metilsulfonil)etil)-4-(4-nitro-2-(trifluorometil)bencil)piperazina**

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el paso 1 del compuesto intermediario D23, a partir de 1-(bromometil)-4-nitro-2-(trifluorometil)benceno (0.250 g, 0.880 mmol) y diclorhidrato de 1-(2-(metilsulfonil)etil)piperazina (0.233 g, 0.880 mmol), y se obtuvo como una goma de color amarillo pálido (0.175 g, 50 % de rendimiento). LCMS: 396.1 [M+H].

***Paso 2*: Síntesis de 4-((4-(2-(metilsulfonil)etil)piperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina**

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar descrito para el paso 4 del compuesto intermediario D19, a partir de 1-(2-(metilsulfonil)etil)-4-(4-nitro-2-(trifluorometil)bencil)piperazina (0.173 g, 0.438 mmol), y se obtuvo como una goma marrón pálida (0.135 g, 84% de rendimiento) que se usó sin purificación adicional. LCMS: 366.2 [M+H].

El Compuesto Intermediario D65 se preparó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



Compuesto Intermediario D65

ácido 2-(4-(4-amino-2-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-il)etan-1-sulfónico

***Paso* 1: Síntesis del ácido 2-(4-(4-nitro-2-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-il)etan-1-sulfónico**

Se adicionó 2-bromoetano-1-sulfonato de sodio (0.292 g, 1.383 mmol) y Cs_2CO_3 (0.676 g, 2.074 mmol) a una solución de 1-(4-nitro-2-(trifluorometil)bencil)piperazina (sintetizada como se informa en la publicación del PCT Núm. WO 2014/072220 A1, 0.200 g, 0.691 mmol) en agua (5 mL) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. Una vez completada la reacción (como se indica mediante LCMS), la mezcla de reacción se purificó directamente mediante HPLC preparativa (eluyendo con HCOOH al 0.1 % en agua y ACN), dando el compuesto del título como un sólido blanquecino (0.045 g, 16 % de rendimiento). LCMS: 398.2 [M+H].

***Paso* 2: Síntesis del ácido 2-(4-(4-amino-2-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-il)etan-1-sulfónico**

Se adicionó polvo de zinc (0.074 g, 1.132 mmol) y NH_4Cl (0.061 g, 1.132 mmol) a una solución de ácido 2-(4-(4-nitro-2-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-il)etano-1-sulfónico (0.045 g, 0.113 mmol) en MeOH (6 mL) y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 12 h. Una vez completada la reacción (como se indica mediante TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® (es

decir, tierra de diatomeas) y el filtrado resultante se concentró bajo presión reducida para obtener el material crudo que se purificó mediante HPLC preparativa (eluyendo con 10 mM NH_4OAc en agua y ACN), dando el compuesto del título como una goma marrón pálida (0.03 g, 71 % de rendimiento). LCMS: 368.1 [M+H].

Preparación de Ejemplos

***Procedimiento general de formación de urea para la síntesis de los Ejemplos* 1-115:**

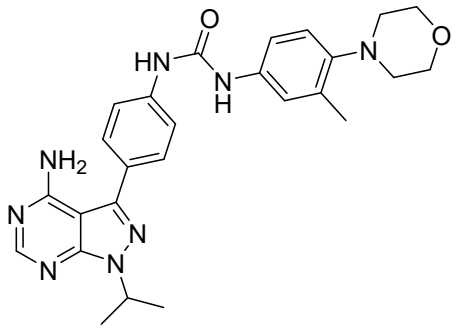
Método A – Se adicionó DMAP (0.05 eq.), y DIPEA (1.5 eq.), a una solución de carbamato Intermediario C (1.0 eq.), y amina Intermediario D (1.0 eq.), en THF (10 en vol.), y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 12 h en un tubo sellado. Una vez completada la reacción (como se indica mediante LCMS), la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para producir material crudo que se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa, para obtener el producto del título.

Método B – Se adicionó TEA (2.0 eq.), a una mezcla de carbamato Intermediario C (1.0 eq.), y amina Intermediario D (1.0 eq.), en THF (5 mL) y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 12 h en un tubo sellado. Una vez completada la reacción (como se indica mediante LCMS), la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para producir material crudo que se purificó mediante HPLC preparativa de

fase inversa, para obtener el producto del título.

Ejemplo 1

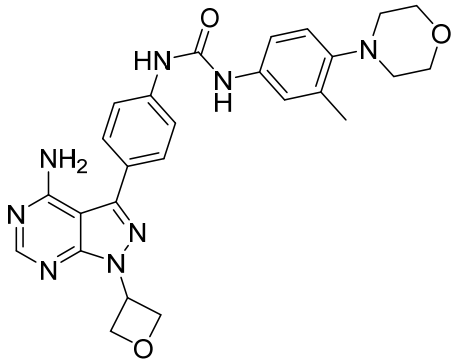
1-(4-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)fenil)-3-(3-metil-4-morfolinofenil)urea



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método B), a partir de 3-(4-aminofenil)-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirim*idin-4-amina* (B2, 0.100 g, 0.372 mmol) y (3-metil-4-morfolinofenil)carbamato de fenilo (C4, 0.116 g, 0.372 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.023 g, 13 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.84 (bs, 1H), 8.54 (bs, 1H), 8.24 (bs, 1H), 7.56-7.64 (m, 4H), 7.26-7.29 (m, 2H), 6.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.04-5.08 (m, 1H), 3.73-3.74 (m, 4H), 2.79-2.80 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.49 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H). LCMS: 487.2 [M+H].

Ejemplo 2

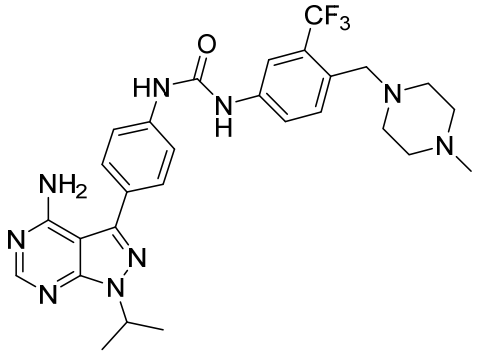
1-(4-(4-amino-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)fenil)-3-(3-metil-4-morfolinofenil)urea



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método B), a partir de 3-(4-aminofenil)-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (B3, 0.090 g, 0.318 mmol) y (3-metil-4-morfolinofenil)carbamato de fenilo (C4, 0.099 g, 0.318 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.015 g, 10 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.04 (bs, 1H), 8.72 (bs, 1H), 8.25 (bs, 1H), 7.62-7.68 (m, 4H), 7.26-7.30 (m, 2H), 6.99 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.98-6.05 (m, 1H), 5.10 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.99 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.72-3.74 (m, 4H), 2.78-2.80 (m, 4H), 2.26 (s, 3H). LCMS: 501.2 [M+H].

Ejemplo 3

1-(4-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)fenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea

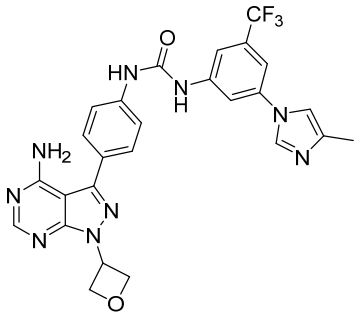


El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método B), a partir de 3-(4-aminofenil)-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (B2, 0.080 g, 0.298 mmol) y (4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)carbamato de fenilo (C1, 0.117 g, 0.298 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.038 g, 22 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.33 (bs, 1H), 9.26 (bs, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.58-7.68 (m, 6H), 5.03-5.08 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.34-2.39 (m, 8H), 2.17 (s, 3H), 1.50 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). LCMS: 568.2 [M+H].

Ejemplo 4

1-(4-(4-amino-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)fenil)-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-

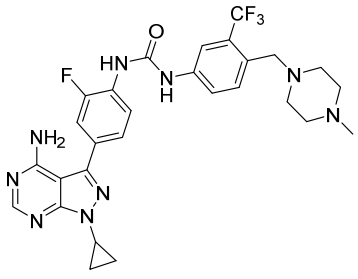
(trifluorometil)fenil)urea



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método B), a partir de 3-(4-aminofenil)-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (B3, 0.080 g, 0.22 mmol) y (3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de fenilo (C3, 0.062 g, 0.22 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.020 g, 16 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.54 (bs, 1H), 9.50 (bs, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.22 (bs, 1H), 7.90 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.66-7.73 (m, 4H), 7.59 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.00-6.04 (m, 1H), 5.11 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 5.00 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H). LCMS: 549.9 [M+H].

Ejemplo 5

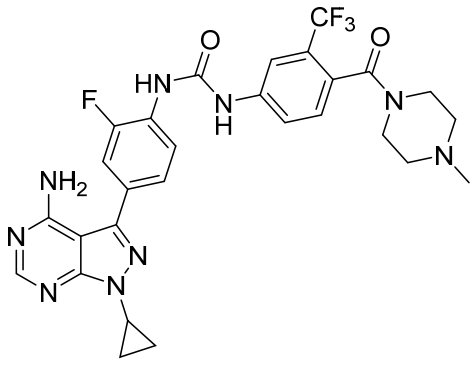
1-(4-(4-amino-1-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de 3-(4-amino-3-fluorofenil)-1-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (B1, 0.100 g, 0.352 mmol) y (4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)carbamato de fenilo (C1, 0.208 g, 0.528 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.019 g, 8 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.41 (s, 1H), 8.34-8.38 (m, 1H), 7.96-7.96 (m, 1H), 7.68-7.91 (m, 2H), 7.48-7.55 (m, 2H), 3.98-4.01 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.50-3.52 (m, 2H), 3.11-3.15 (m, 4H), 2.93 (s, 3H), 2.48 (bs, 2H), 1.36-1.40 (m, 2H), 1.20-1.25 (m, 2H). LCMS: 584.2 [M+H].

Ejemplo 6

1-(4-(4-amino-1-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-3-(trifluorometil)fenil)urea

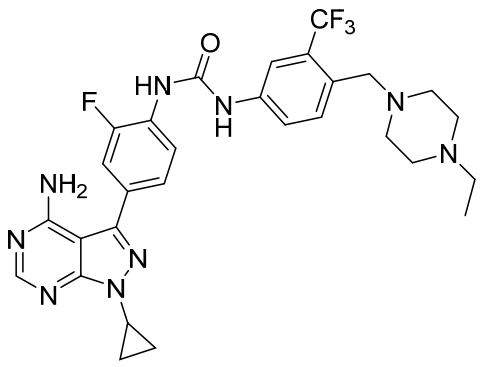


El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-1-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-

d]pirimidin-3-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C5, 0.090 g, 0.223 mmol) y (4-amino-2-(trifluorometil)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (D2, 0.064 g, 0.223 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.008 g, 6 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.33-8.37 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.75-7.78 (m, 1H), 7.48-7.53 (m, 2H), 7.39-7.41 (m, 1H), 3.81-3.85 (m, 3H), 3.24-3.28 (m, 2H), 2.53-2.61 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.29-1.33 (m, 2H), 1.16-1.21 (m, 2H). LCMS: 598.4 [M+H].

Ejemplo 7

1-(4-(4-amino-1-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea

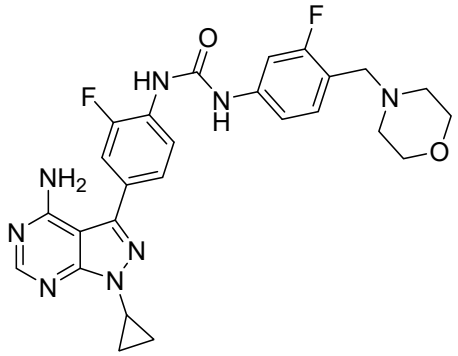


El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-1-ciclopropil-1H-pirazolo[*3,4-d*]pirimidin-3-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C5, 0.098 g, 0.213 mmol) y 4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina (D1, 0.067 g, 0.235 mmol), y se

obtuvo como un sólido blanquecino (0.037 g, 28 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.39 (s, 1H), 8.33-8.37 (m, 1H), 7.95-7.95 (m, 1H), 7.68-7.74 (m, 2H), 7.48-7.55 (m, 2H), 3.95-3.99 (m, 1H), 3.77 (bs, 2H), 3.35 (bs, 2H), 3.28-3.29 (m, 2H), 3.14-3.16 (m, 4H), 2.52 (bs, 2H), 1.35-1.39 (m, 5H), 1.20-1.24 (m, 2H). LCMS: 598.2 [M+H].

Ejemplo 8

1-(4-(4-amino-1-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3-fluoro-4-(morfolinometil)fenil)urea

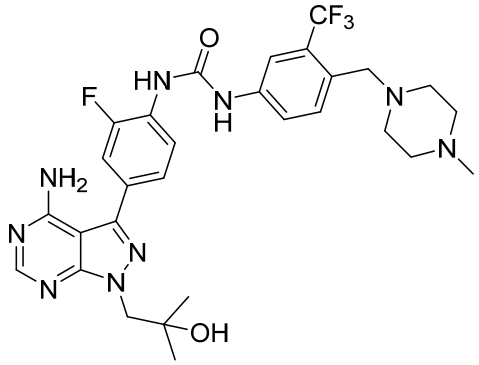


El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-1-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C5, 0.140 g, 0.305 mmol) y 3-fluoro-4-(morfolinometil)anilina (D10, 0.064 g, 0.305 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.018 g, 11% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.32-8.36 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.46-7.55 (m, 3H), 7.34-7.38 (m, 1H), 7.13-7.16 (m, 1H), 3.79-3.84 (m, 1H), 3.72-3.75 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 2.61-2.63 (m, 4H), 1.29-1.33

(m, 2H), 1.17-1.21 (m, 2H). LCMS: 521.2 [M+H].

Ejemplo 9

1-(4-(4-amino-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea

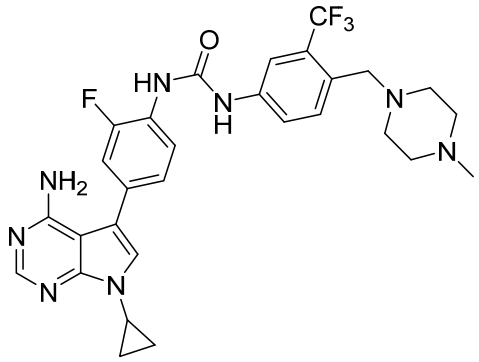


El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de 1-(4-amino-3-(4-amino-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)-2-metilpropan-2-ol (B4, 0.100 g, 0.316 mmol) y (4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)carbamato de fenilo (C1, 0.187 g, 0.474 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.010 g, 5 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.37-8.40 (m, 2H), 7.96 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.70-7.72 (m, 2H), 7.56-7.59 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.52 (bs, 2H), 2.99-3.24 (m, 4H), 2.93 (s, 3H), 2.50 (bs, 2H), 1.32 (s, 6H). LCMS: 615.8 [M+H].

Ejemplo 10

1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-

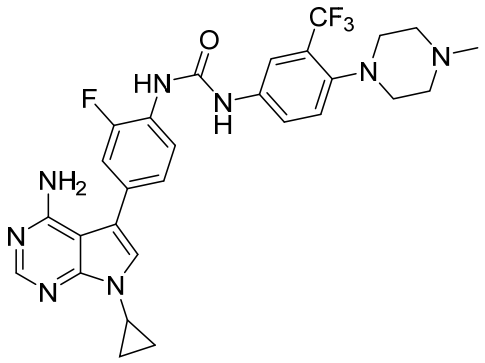
2-fluorofenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de 5-(4-amino-3-fluorofenil)-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (B5, 0.100 g, 0.353 mmol) y (4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)carbamato de fenilo (C1, 0.139 g, 0.353 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.039 g, 20 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.36 (s, 1H), 8.21 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.67-7.73 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.29-7.37 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.67-3.71 (m, 1H), 3.49-3.51 (m, 2H), 3.04-3.18 (m, 4H), 2.93 (s, 3H), 2.48 (s, 2H), 1.15-1.25 (m, 4H). LCMS: 583.3 [M+H].

Ejemplo 11

1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil)urea

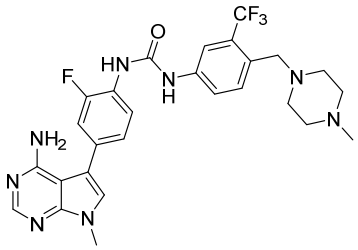


El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de 5-(4-amino-3-fluorofenil)-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (B5, 0.100 g, 0.353 mmol) y (4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil)carbamato de fenilo (C7, 0.201 g, 0.529 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.027 g, 13 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.34 (s, 1H), 8.20 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.72-7.75 (m, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.29-7.36 (m, 2H), 3.62-3.77 (m, 3H), 3.19-3.24 (m, 6H), 3.01 (s, 3H), 1.17-1.21 (m, 4H). LCMS: 569.3 [M+H].

Ejemplo 12

1-(4-(4-amino-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-

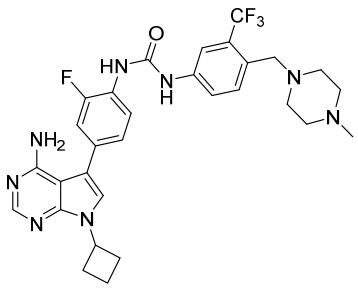
(trifluorometil)fenil)urea



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C8, 0.060 g, 0.159 mmol) y 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina (D6, 0.048 g, 0.175 mmol), y se obtuvo como un sólido blanco (0.009 g, 8 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.41 (bs, 1H), 8.70 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.11-8.23 (m, 2H), 8.01 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.64-7.66 (m, 1H), 7.54-7.57 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.23-7.33 (m, 2H), 6.16 (bs, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 2.41 (bs, 8H), 2.20 (s, 3H). LCMS: 556.8 [M+H].

Ejemplo 13

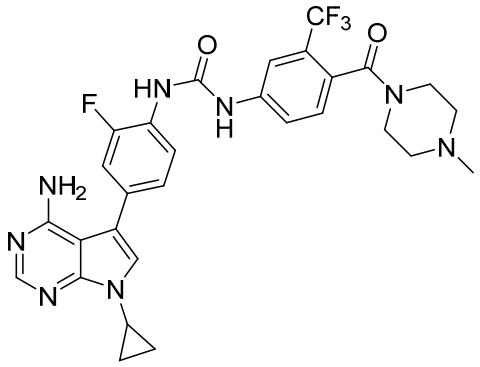
1-(4-(4-amino-7-ciclobutil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de 5-(4-amino-3-fluorofenil)-7-ciclobutil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (B7, 0.135 g, 0.454 mmol) y (4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)carbamato de fenil (C1, 0.179 g, 0.454 mmol), y se obtuvo como un sólido blanco (0.043 g, 15 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.53 (bs, 1H), 8.83 (bs, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.25 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.60-7.66 (m, 2H), 7.39-7.42 (m, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.24-5.26 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.40-3.43 (m, 2H), 2.90-3.03 (m, 4H), 2.82 (s, 3H), 2.56-2.68 (m, 2H), 2.40-2.46 (m, 4H), 1.85-1.90 (m, 2H). LCMS: 597.2 [M+H].

Ejemplo 14

1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-3-(trifluorometil)fenil)urea

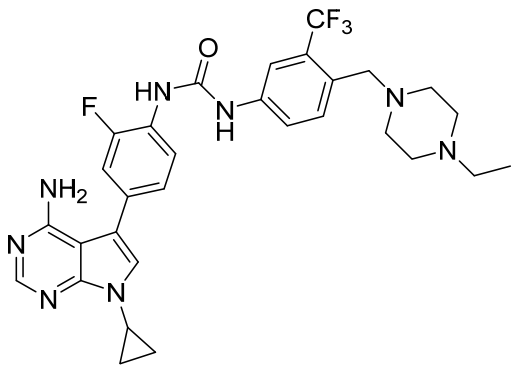


El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a

partir de (4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C6, 0.100 g, 0.248 mmol) y (4-amino-2-(trifluorometil)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (D2, 0.078 g, 0.273 mmol), y se obtuvo como un sólido blanco (0.009 g, 6 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.36 (s, 1H), 8.17-8.21 (m, 1H), 8.11 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.48-7.50 (m, 2H), 7.30-7.37 (m, 2H), 3.68-3.72 (m, 1H), 3.46 (s, 8H), 2.98 (s, 3H), 1.18-1.22 (m, 4H). LCMS: 597.3 [M+H].

Ejemplo 15

1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea

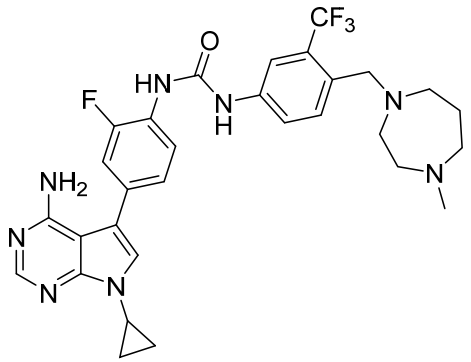


El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C6, 0.168 g, 0.418 mmol) y 4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina (D1, 0.120 g, 0.418 mmol), y se

obtuvo como un sólido blanquecino (0.009 g, 4 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.36 (s, 1H), 8.21 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.66-7.73 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.29-7.37 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.69-3.72 (m, 1H), 3.50-3.57 (m, 2H), 3.21-3.27 (m, 2H), 3.09-3.16 (m, 4H), 2.49 (bs, 2H), 1.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.18-1.22 (m, 4H). LCMS: 597.3 [M+H].

Ejemplo 16

1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea

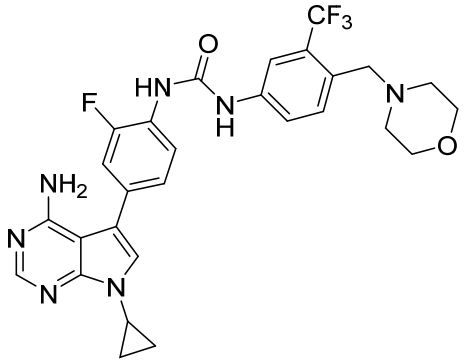


El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C6, 0.160 g, 0.397 mmol) y 4-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina (D7, 0.080 g, 0.278 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.010 g, 4 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.15-8.21 (m, 2H),

7.90 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.69-7.72 (m, 1H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.51-3.54 (m, 1H), 3.35-3.38 (m, 2H), 3.24-3.28 (m, 2H), 2.79-2.91 (m, 7*H*), 2.04-2.07 (m, 2H), 1.13-1.17 (m, 2H), 1.07-1.10 (m, 2H). LCMS: 596.9 [M+H].

Ejemplo 17

1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-(morfolinometil)-3-(trifluorometil)-fenil)urea

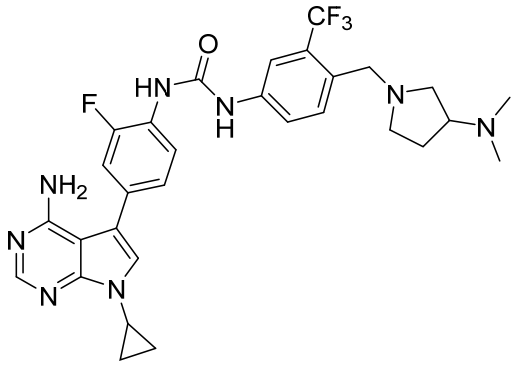


El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C6, 0.077 g, 0.191 mmol) y 4-(morfolinometil)-3-(trifluorometil)anilina (D3, 0.071 g, 0.273 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.012 g, 7 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.65 (bs, 1H), 8.88 (bs, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.20-8.24 (m, 1H), 8.09 (bs, 1H), 7.70-7.78 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.35-7.39 (m, 1H),

7.24-7.28 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.67-3.72 (m, 5H), 3.20 (bs, 4H), 1.09-1.11 (m, 4H). LCMS: 570.3 [M+H].

Ejemplo 18

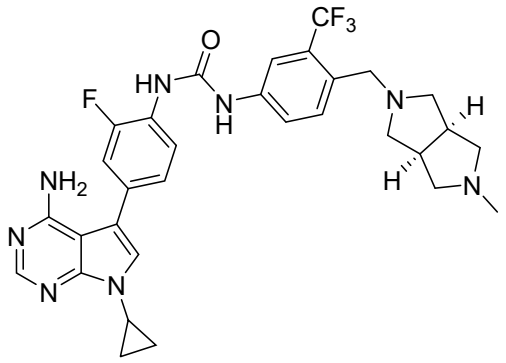
1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C6, 0.100 g, 0.193 mmol) y 1-(4-amino-2-(trifluorometil)bencil)-*N*,N-dimetilpirrolidin-3-amina (D4, 0.061 g, 0.213 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.040 g, 34 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.37 (s, 1H), 8.21 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.73-7.73 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.30-7.37 (m, 2H), 4.15-4.16 (m, 2H), 4.02-4.04 (m, 1H), 3.71-3.73 (m, 1H), 3.40-3.41 (m, 1H), 3.24-3.28 (m, 2H), 2.92-2.95 (m, 7*H*), 2.45-2.48 (m, 1H), 2.18-2.24 (m, 1H), 1.18-1.22 (m, 4H). LCMS: 597.3 [M+H].

Ejemplo 19

1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-(((3a*R*,6a*S*)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1H)-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea

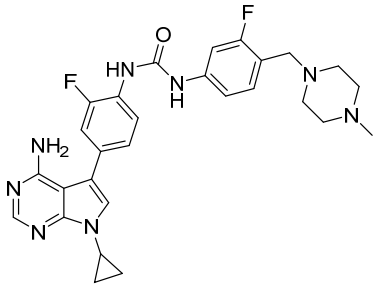


El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C6, 0.075 g, 0.186 mmol) y 4-(((3a*R*,6a*S*)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1H)-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina (D8, 0.056 g, 0.186 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.016 g, 13 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.17-8.20 (m, 2H), 7.91 (bs, 1H), 7.71-7.73 (m, 2H), 7.28-7.33 (m, 2H), 7.21 (bs, 1H), 3.79 (bs, 2H), 3.52-3.53 (m, 3H), 3.03 (bs, 4H), 2.88 (s, 3H), 2.78-2.81 (m, 2H), 2.41 (bs, 2H), 1.09-1.17 (m, 4H). LCMS: 609.3 [M+H].

Ejemplo 20

1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-

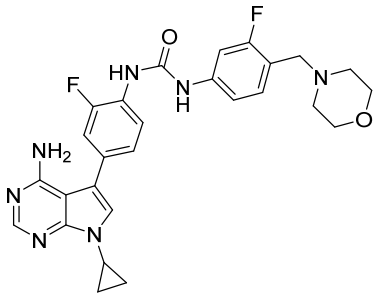
2-fluorofenil)-3-(3-fluoro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)urea



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C6, 0.075 g, 0.186 mmol) y 3-fluoro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)anilina (D9, 0.042 g, 0.186 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.005 g, 5 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.20 (s, 1H), 8.14-8.18 (m, 1H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.27-7.36 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 7.13-7.16 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.50-3.55 (m, 1H), 3.15-3.19 (m, 4H), 2.80-2.87 (m, 7*H*), 1.06-1.18 (m, 4H). LCMS: 533.3 [M+H].

Ejemplo 21

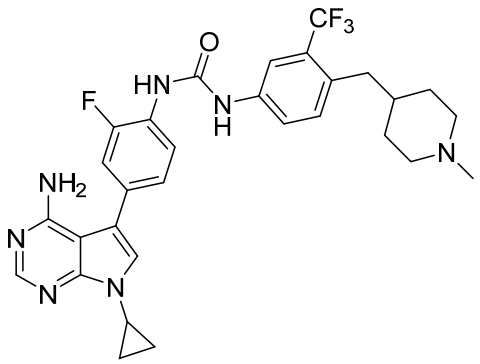
1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-fluoro-4-(morfolinometil)fenil)urea



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C6, 0.140 g, 0.347 mmol) y 3-fluoro-4-(morfolinometil)anilina (D10, 0.073 g, 0.347 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.035 g, 17 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.21 (s, 1H), 8.17-8.19 (m, 1H), 7.58-7.62 (m, 1H), 7.39-7.44 (m, 1H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.18-7.20 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.74-3.82 (m, 4H), 3.55-3.58 (m, 1H), 2.90 (bs, 4H), 1.07-1.19 (m, 4H). LCMS: 520.2 [M+H].

Ejemplo 22

1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((1-metilpiperidin-4-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea

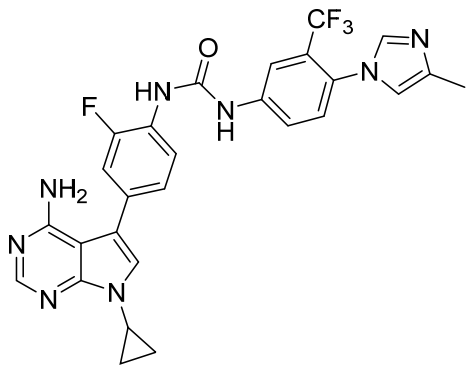


El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C6,

0.075 g, 0.186 mmol) y 4-((1-metilpiperidin-4-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina (D11, 0.051 g, 0.186 mmol), y se obtuvo como un sólido blanco (0.040 g, 33 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.30-8.34 (m, 2H), 7.94 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.64-7.67 (m, 1H), 7.50-7.58 (m, 2H), 7.40-7.42 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.60-3.62 (m, 1H), 3.51-3.54 (m, 2H), 2.94-3.00 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.78-2.79 (m, 2H), 1.92-1.95 (m, 3H), 1.55-1.58 (m, 2H), 1.12-1.14 (m, 2H), 0.80-0.83 (m, 2H). LCMS: 582.3 [M+H].

Ejemplo 23

1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil)urea

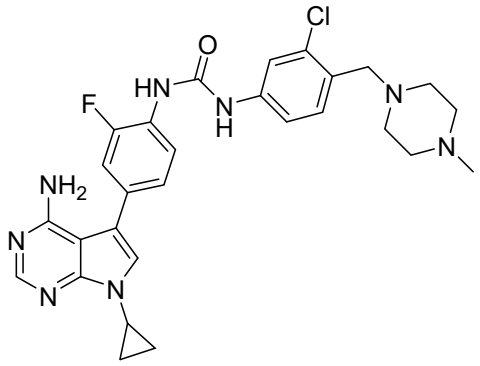


El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C6, 0.160 g, 0.397 mmol) y 4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)anilina (D5, 0.096 g, 0.397 mmol), y se

obtuvo como un sólido blanco (0.010 g, 5 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.20-8.22 (m, 2H), 8.15-8.15 (m, 1H), 7.79-7.82 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.29-7.34 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.50-3.54 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.07-1.17 (m, 4H). LCMS: 551.1 [M+H].

Ejemplo 24

1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-cloro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)urea

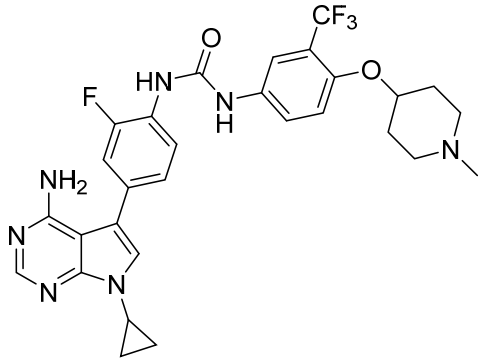


El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de 5-(4-amino-3-fluorofenil)-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (B5, 0.060 g, 0.212 mmol) y (3-cloro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)carbamato de fenilo (C9, 0.084 g, 0.233 mmol), y se obtuvo como una goma blanquecina (0.010 g, 8 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.37 (s, 1H), 8.22 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.33-7.44 (m, 2H), 7.29-7.31 (m, 1H), 3.70-3.75 (m, 3H), 2.90 (s,

3H), 2.40-2.89 (m, 8H), 1.18-1.23 (m, 4H). LCMS: 549.3 [M+H].

Ejemplo 25

1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea

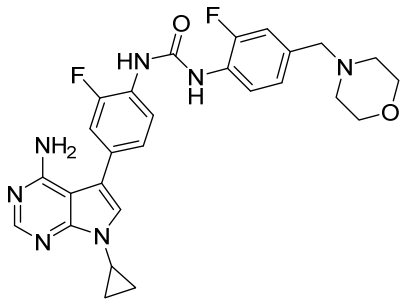


El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C6, 0.150 g, 0.372 mmol) y 4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)-3-(trifluorometil)anilina (D12, 0.102 g, 0.372 mmol), y se obtuvo como un sólido marrón pálido (0.100 g, 44 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.36 (s, 1H), 8.19 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.63-7.66 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.24-7.36 (m, 3H), 4.96 (bs, 1H), 3.69-3.72 (m, 2H), 3.49-3.51 (m, 1H), 3.23-3.30 (m, 2H), 2.93 (bs, 3H), 1.90-2.48 (m, 4H), 1.18-1.23 (m, 4H). LCMS: 584.3 [M+H].

Ejemplo 26

1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-

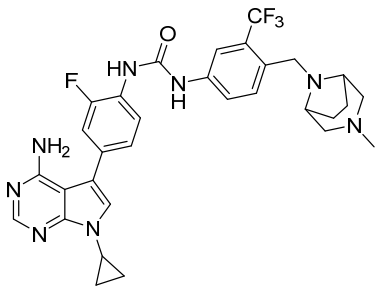
2-fluorofenil)-3-(2-fluoro-4-(morfolinometil)fenil)urea



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C6, 0.075 g, 0.186 mmol) y 2-fluoro-4-(morfolinometil)anilina (D10, 0.039 g, 0.186 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.009 g, 9.7 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.20-8.24 (m, 2H), 8.07-8.11 (m, 1H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.15-7.22 (m, 3H), 3.71-3.73 (m, 4H), 3.50-3.52 (m, 3H), 2.48-2.50 (m, 4H), 1.14-1.16 (m, 2H), 1.08-1.09 (m, 2H). LCMS: 520.2 [M+H].

Ejemplo 27

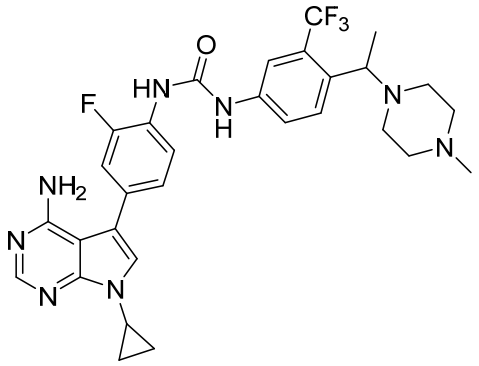
1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C6, 0.054 g, 0.134 mmol) y 4-((3-metil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina (D14, 0.040 g, 0.134 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.008 g, 10 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.35 (s, 1H), 8.22 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.30-7.37 (m, 2H), 3.66-3.81 (m, 3H), 3.49-3.51 (m, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.32-2.34 (m, 2H), 1.94-1.96 (m, 2H), 1.17-1.35 (m, 6H). LCMS: 609.5 [M+H].

Ejemplo 28

1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-(1-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-3-(trifluorometil)fenil)urea

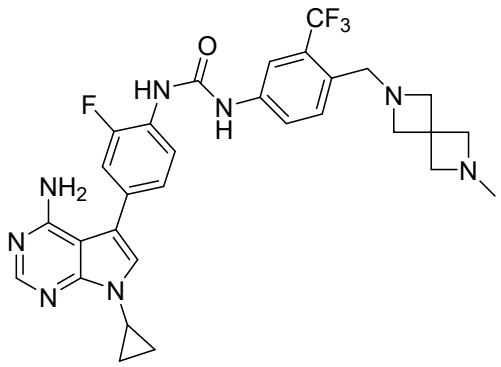


El compuesto del título se obtuvo siguiendo el

procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C6, 0.085 g, 0.211 mmol) y 4-(1-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-3-(trifluorometil)anilina (D15, 0.061 g, 0.211 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.020 g, 16 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.25 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.91 (bs, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.47-7.52 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 3.69-3.70 (m, 1H), 3.47-3.51 (m, 1H), 2.80-2.88 (m, 4H), 2.49-2.60 (m, 7*H*), 1.34-1.35 (m, 3H), 1.05-1.10 (m, 2H), 0.66-0.70 (m, 2H). LCMS: 597.3 [M+H].

Ejemplo 29

1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((6-metil-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea

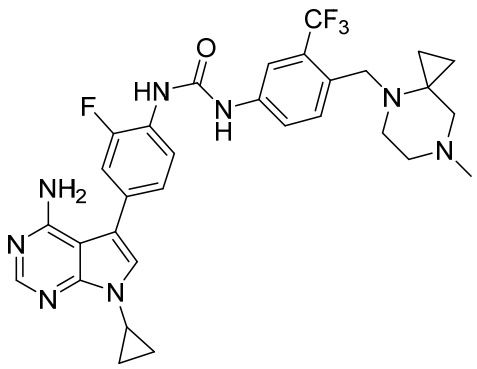


El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-

d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C6, 0.106 g, 0.263 mmol) y 4-((6-metil-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina (D16, 0.075 g, 0.263 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.002 g, 1.3 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.31-8.35 (m, 2H), 8.12 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.80-7.83 (m, 1H), 7.53-7.64 (m, 3H), 6.91 (s, 1H), 4.50 (bs, 2H), 4.43 (bs, 4H), 3.61-3.64 (m, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.45-2.50 (m, 2H), 1.05-1.10 (m, 2H), 0.66-0.70 (m, 2H). LCMS: 595.4 [M+H].

Ejemplo 30

1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((7-metil-4,7-diazaespiro[2.5]octan-4-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea

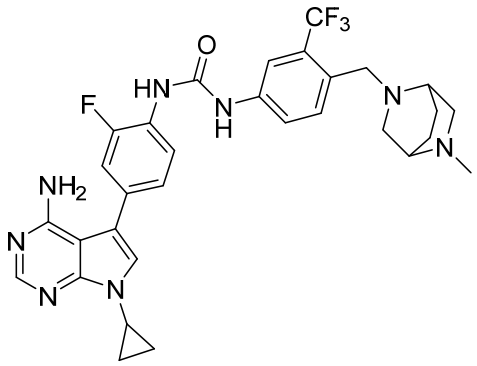


El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C6, 0.075 g, 0.186 mmol) y 4-((7-metil-4,7-diazaespiro[2.5]octan-4-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina (D17, 0.056 g, 0.186

mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.006 g, 5 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.34 (s, 1H), 8.21 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (bs, 1H), 7.60-7.66 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.29-7.38 (m, 2H), 4.19-4.23 (m, 1H), 3.93-3.96 (m, 1H), 3.65-3.69 (m, 3H), 3.15-3.22 (m, 2H), 2.80-2.95 (m, 5H), 1.16-1.21 (m, 4H), 0.77-0.93 (m, 4H). LCMS: 609.6 [M+H].

Ejemplo 31

1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((5-metil-2,5-diazabiciclo[2.2.2]octan-2-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea

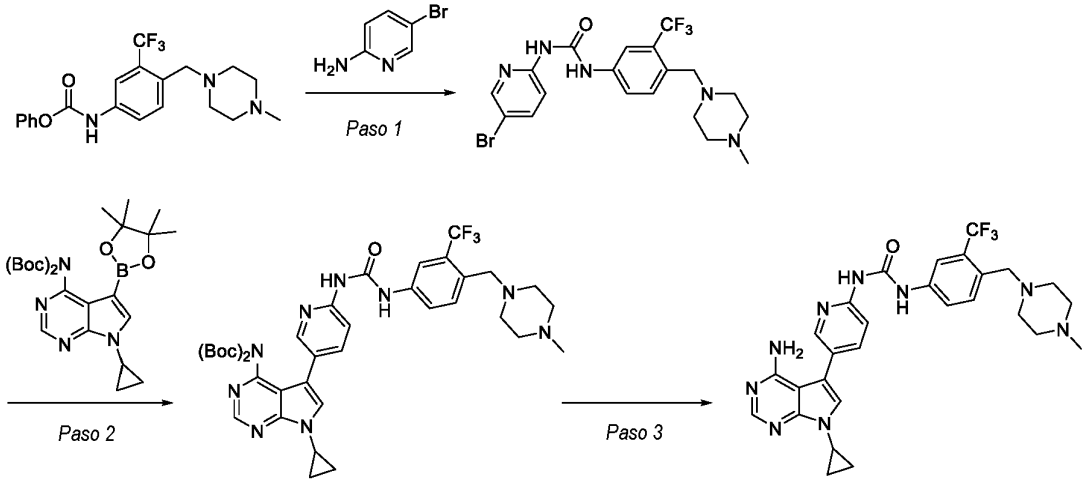


El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C6, 0.080 g, 0.198 mmol) y 4-((5-metil-2,5-diazabiciclo[2.2.2]octan-2-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina (D18, 0.059 g, 0.198 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.007 g, 5.8 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.15-8.21 (m, 2H),

7.91 (bs, 1H), 7.73-7.76 (m, 1H), 7.66-7.69 (m, 1H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.50-3.54 (m, 1H), 3.27-3.30 (m, 2H), 3.12-3.15 (m, 2H), 2.77-2.81 (m, 5H), 1.93-2.12 (m, 3H), 1.69-1.70 (m, 1H), 1.08-1.17 (m, 4H). LCMS: 609.3 [M+H].

Ejemplo 32

1-(5-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)piridin-2-il)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea



***Paso* 1: Síntesis de 1-(5-bromopiridin-2-il)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea**

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de 5-bromopiridin-2-amina (0.044 g, 0.254 mmol) y (4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)carbamato de fenilo (C1, 0.100 g, 0.254 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.035 g, 28 % de rendimiento) después de

la purificación por HPLC preparativa (eluyendo con TFA al 0.1 % en agua y ACN). LCMS: 472.1 [M+H].

***Paso 2*: Síntesis de (terc-butoxicarbonil)(7-ciclopropil-5-(6-(3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)ureido)piridin-3-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)carbamato de terc-butilo**

El compuesto del título se preparó a través de un procedimiento similar descrito para el compuesto intermediario B5, a partir de 1-(5-bromopiridin-2-il)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea (0.033 g, 0.070 mmol) y (terc-butoxicarbonil)(7-ciclopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)carbamato de terc-butilo (preparado como se informa en IN 2016/11024887 A, 0.035 g, 0.070 mmol), y se obtuvo como una goma marrón (0.025 g, 46 % de rendimiento) después de la purificación por HPLC preparativa (eluyendo con 10 mM NH_4OAc en H_2O y ACN). LCMS: 766.8 [M+H].

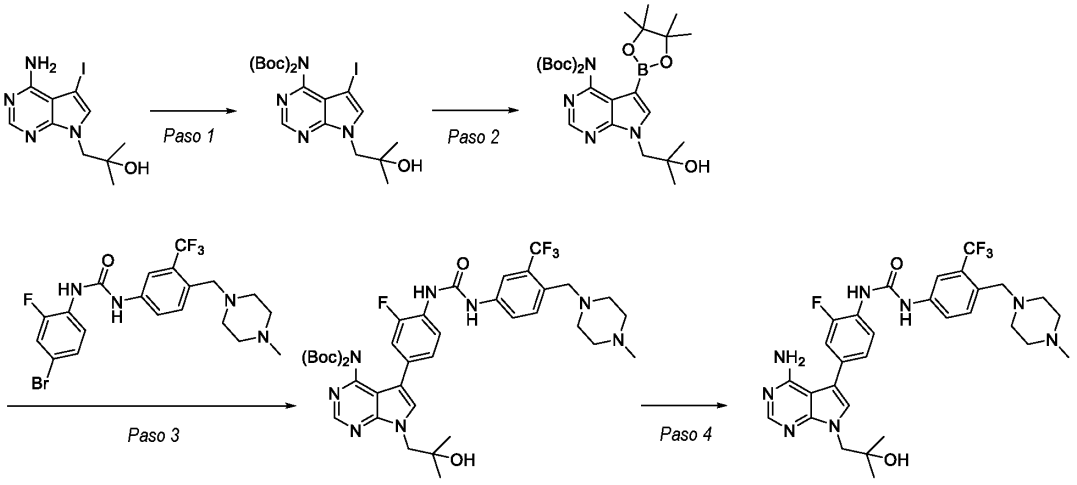
***Paso 3*: Síntesis de 1-(5-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)piridin-2-il)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea**

Se adicionó TFA (0.125 mL) a una solución de (terc-butoxicarbonil)(7-ciclopropil-5-(6-(3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)ureido)piridin-3-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)carbamato de terc-butilo (0.025

g, 0.033 mmol) en DCM (2 mL) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 12 h. Una vez completada la reacción (como se indica por LCMS), la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para obtener el material crudo que se purificó por HPLC preparativa (eluyendo con 10 mM de NH_4OAc en H_2O y ACN), dando el producto del título como un sólido blanquecino (0.003 g, 16 % de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.47 (bs, 1H), 8.22 (bs, 1H), 8.03 (bs, 1H), 7.87-7.89 (m, 1H), 7.74 (bs, 2H), 7.35-7.37 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 3.70 (bs, 4H), 3.59 (bs, 3H), 2.78 (bs, 2H), 2.62 (bs, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.10-1.17 (m, 4H). LCMS: 566.3 [M+H].

Ejemplo 33

1-(4-(4-amino-7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea



***Paso* 1: Síntesis de (terc-butoxicarbonil)(7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-yodo-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)carbamato**

de terc-butilo

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el paso 1 del compuesto intermediario B10, a partir de 1-(4-amino-5-yodo-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-2-metilpropan-2-ol (A8, 0.400 g, 1.204 mmol), y se obtuvo como un sólido marrón pálido (0.400 g, 61 % de rendimiento). LCMS: 533.1 [M+H].

***Paso 2*: Síntesis de (terc-butoxicarbonil)(7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)carbamato de terc-butilo**

Se adicionó TEA (0.348 mL, 2.479 mmol) y XPhos (0.030 g, 0.062 mmol) a una solución de (terc-butoxicarbonil)(7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-yodo-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)carbamato de terc-butilo (0.330 g, 0.620 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0.357 mL, 2.479 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y la mezcla resultante se purgó con N_2 durante 10 minutos. Luego se adicionó $Pd_2(dba)_3$ (0.057 g, 0.062 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 6 h. Una vez completada la reacción (como se indica por TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® (es decir, tierra de diatomeas) que se lavó con DCM (2 ×20 mL). Los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida para dar el material crudo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice malla 230-400, eluyendo con EtOAc al 75 % en éter de petróleo), para

obtener el compuesto del título como una goma amarilla pálida (0.100 g, 30 % de rendimiento). LCMS: 533.2 [M+H].

***Paso 3*: Síntesis de (terc-butoxicarbonil)(5-(3-fluoro-4-(3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)carbamato de terc-butilo**

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar descrito para el compuesto intermediario B5, a partir de 1-(5-bromopiridin-2-il)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea (0.092 g, 0.188 mmol) y (terc-butoxicarbonil)(7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)carbamato de terc-butilo (0.100 g, 0.188 mmol), y se obtuvo como una goma marrón (0.030 g, 20 % de rendimiento) después de la purificación mediante HPLC preparativa (eluyendo con 0.1 % de TFA en H_2O y ACN). LCMS: 815.3 [M+H].

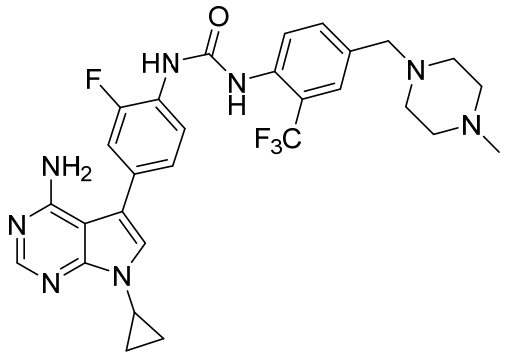
***Paso 4*: Síntesis de 1-(4-(4-amino-7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea**

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el paso 3 del ejemplo 32, a partir de (terc-butoxicarbonil)(5-(3-fluoro-4-(3-(4-

((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)carbamato de terc-butilo (0.030 g, 0.037 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.007 g, 31 % de rendimiento) después de la purificación mediante HPLC preparativa (eluyendo con 0.1 % TFA en H_2O y ACN). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.50 (bs, 1H), 8.79 (bs, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.25 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.59-7.66 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.28-7.38 (m, 1H), 7.25-7.26 (m, 1H), 4.85 (bs, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.35 (bs, 2H), 3.02-3.04 (m, 2H), 2.77 (bs, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.33-2.35 (m, 2H), 1.11 (s, 6H). LCMS: 615.3 [M+H].

Ejemplo 34

1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-2-(trifluorometil)fenil)urea

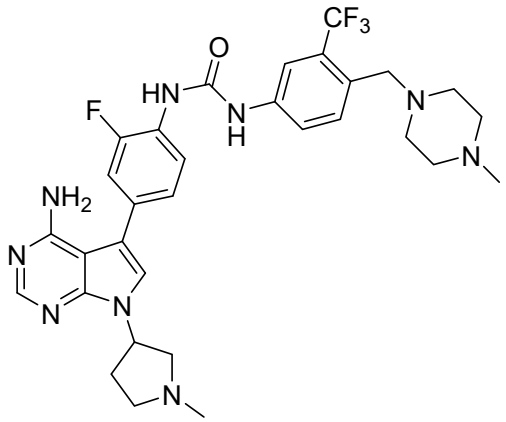


El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a

partir de (4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C6, 0.075 g, 0.186 mmol) y 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-2-(trifluorometil)anilina (D19, 0.051 g, 0.186 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.004 g, 3.7 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.49-7.55 (m, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.69-6.78 (m, 2H), 6.07 (s, 1H), 2.91 (s, 2H), 2.79-2.82 (m, 1H), 2.48-2.51 (m, 4H), 2.24 (bs, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.72 (bs, 2H), 0.31-0.33 (m, 2H), 0.01-0.03 (m, 2H). LCMS: 583.3 [M+H].

Ejemplo 35

1-(4-(4-amino-7-(1-metilpirrolidin-3-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea

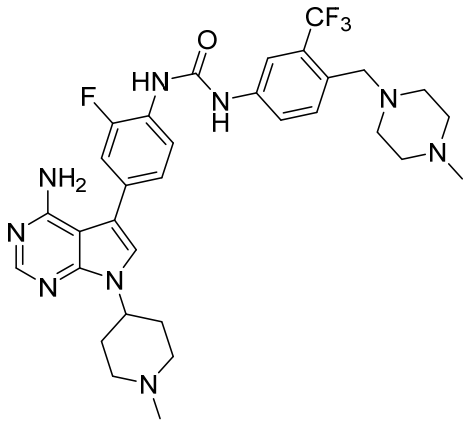


El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de 5-(4-amino-3-fluorofenil)-7-(1-metilpirrolidin-3-

il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (B8, 0.048 g, 0.147 mmol) y (4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)carbamato de fenilo (C1, 0.057 g, 0.145 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.003 g, 3.6 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.38 (s, 1H), 8.21-8.27 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.66-7.73 (m, 2H), 7.31-7.38 (m, 2H), 5.59-5.62 (m, 1H), 4.08 (bs, 2H), 3.50-3.77 (m, 7*H*), 3.06-3.13 (m, 7*H*), 2.92-2.93 (m, 5H), 2.54 (bs, 2H). LCMS: 626.3 [M+H].

Ejemplo 36

1-(4-(4-amino-7-(1-metilpiperidin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea

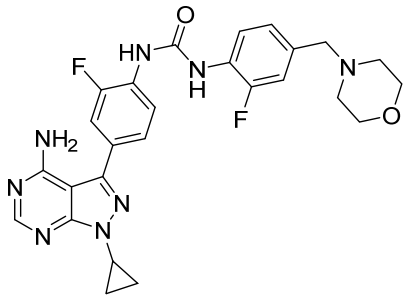


El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de 5-(4-amino-3-fluorofenil)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (B9, 0.080 g, 0.235 mmol) y (4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-

(trifluorometil)fenil)carbamato de fenilo (C1, 0.092 g, 0.235 mmol), y se obtuvo como un sólido blanco (0.015 g, 10 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.38 (s, 1H), 8.23 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.66-7.73 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.32-7.40 (m, 2H), 5.08-5.14 (m, 1H), 3.74-3.77 (m, 4H), 3.37-3.38 (m, 10H), 2.99 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.53-2.62 (m, 2H), 2.38-2.41 (m, 2H). LCMS: 640.4 [M+H].

Ejemplo 37

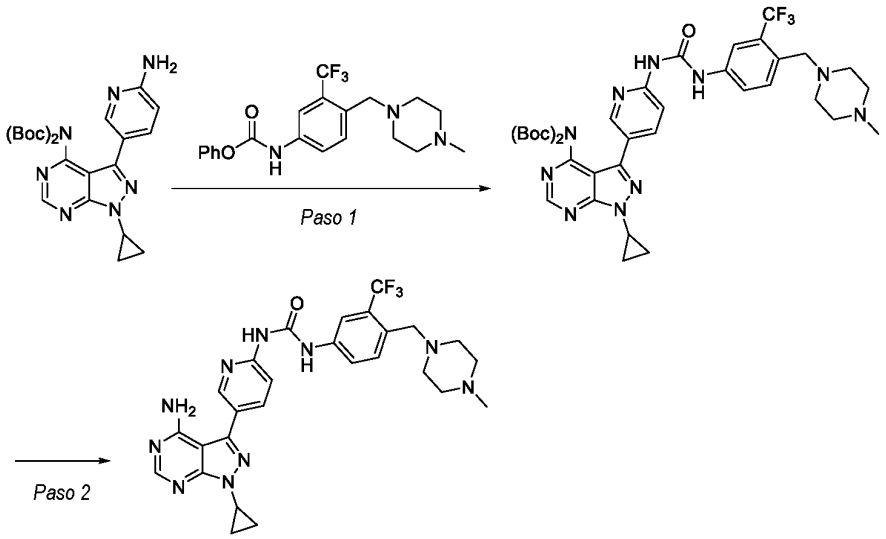
1-(4-(4-amino-1-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(2-fluoro-4-(morfolinometil)fenil)urea



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-1-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C5, 0.090 g, 0.223 mmol) y 2-fluoro-4-(morfolinometil)anilina (D10, 0.047 g, 0.223 mmol), y se obtuvo como un sólido blanco (0.009 g, 7.9 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.36-8.42 (m, 3H), 7.47-7.55 (m, 2H), 7.33-7.42 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.95-4.06 (m, 2H), 3.73-3.78 (m, 3H), 3.34-3.37 (m, 2H), 3.22-3.33 (m, 2H), 1.35-1.41 (m, 2H), 1.21-1.25 (m, 2H). LCMS: 521.2 [M+H].

Ejemplo 38

1-(5-(4-amino-1-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)piridin-2-il)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea



***Paso* 1: Síntesis de (terc-butoxicarbonil)(1-ciclopropil-3-(6-(3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)ureido)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)carbamato de terc-butilo**

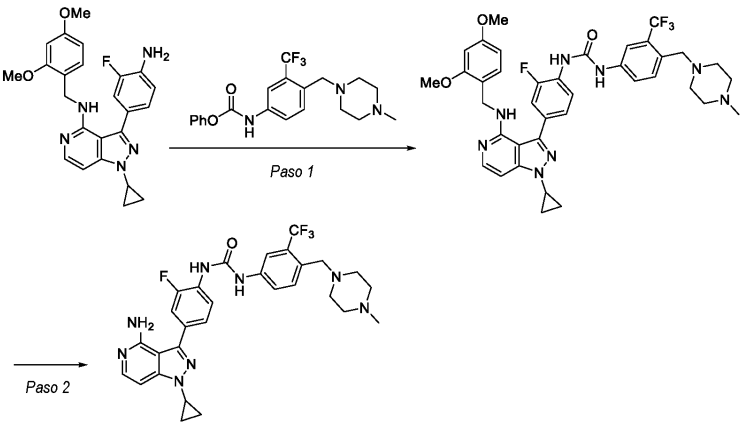
El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (3-(6-aminopiridin-3-il)-1-ciclopropil-1H-pirazolo[*3,4-d*]pirimidin-4-il)iminodicarbonato de di-terc-butilo (B10, 0.200 g, 0.428 mmol) y (4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)carbamato de fenilo (C1, 0.185 g, 0.471 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.028 g, 8.5 % de rendimiento). LCMS: 767.3 [M+H].

***Paso 2*: Síntesis de 1-(5-(4-amino-1-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)piridin-2-il)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea**

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el paso 3 del ejemplo 32, a partir de (terc-butoxicarbonil)(1-ciclopropil-3-(6-(3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)ureido)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)carbamato de terc-butilo (0.028 g, 0.037 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.019 g, 92 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.63 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.04-8.08 (m, 2H), 7.79-7.81 (m, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.96-3.99 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.50-3.51 (m, 2H), 3.15-3.32 (m, 4H), 2.93 (s, 3H), 2.51 (bs, 2H), 1.35-1.38 (m, 2H), 1.21-1.25 (m, 2H). LCMS: 566.9 [M+H].

Ejemplo 39

1-(4-(4-amino-1-ciclopropil-1H-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea



***Paso* 1: Síntesis de 1-(4-(1-ciclopropil-4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-1H-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea**

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de 3-(4-amino-3-fluorofenil)-1-ciclopropil-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-1H-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-amina (B11, 0.150 g, 0.346 mmol) y (4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)carbamato de fenilo (C1, 0.136 g, 0.346 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.030 g, 12 % de rendimiento). LCMS: 733.3 [M+H].

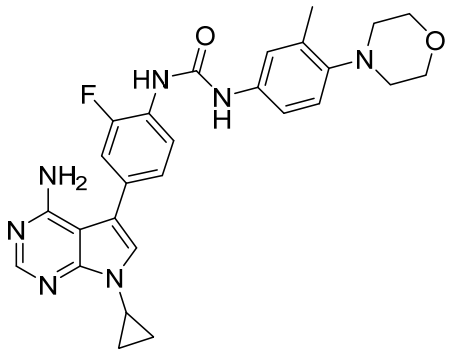
***Paso 2*: Síntesis de 1-(4-(4-amino-1-ciclopropil-1H-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea**

Se adicionó trietilsilano (0.012 g, 0.102 mmol) y TFA (0.004 g, 0.034 mmol) a una solución de 1-(4-(1-ciclopropil-4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-1H-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea (0.025 g, 0.034 mmol) en DCM (2 mL) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 12 h. Una vez completada la reacción (como se indica mediante LCMS), la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para obtener el material crudo que se purificó mediante HPLC preparativa (eluyendo con TFA al 0.1 % en H_2O y

ACN), para obtener el producto del título como un sólido blanquecino (0.010 g, 50 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.64 (bs, 1H), 8.99 (bs, 1H), 8.36 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.95-8.03 (m, 3H), 7.84 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.61-7.67 (m, 2H), 7.52-7.55 (m, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.93-3.99 (m, 1H), 3.65 (bs, 2H), 3.38-3.40 (m, 2H), 2.90-3.03 (m, 4H), 2.81 (s, 3H), 2.34-2.39 (m, 2H), 1.19-1.20 (m, 4H). LCMS: 583.3 [M+H].

Ejemplo 40

1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-metil-4-morfolinofenil)urea

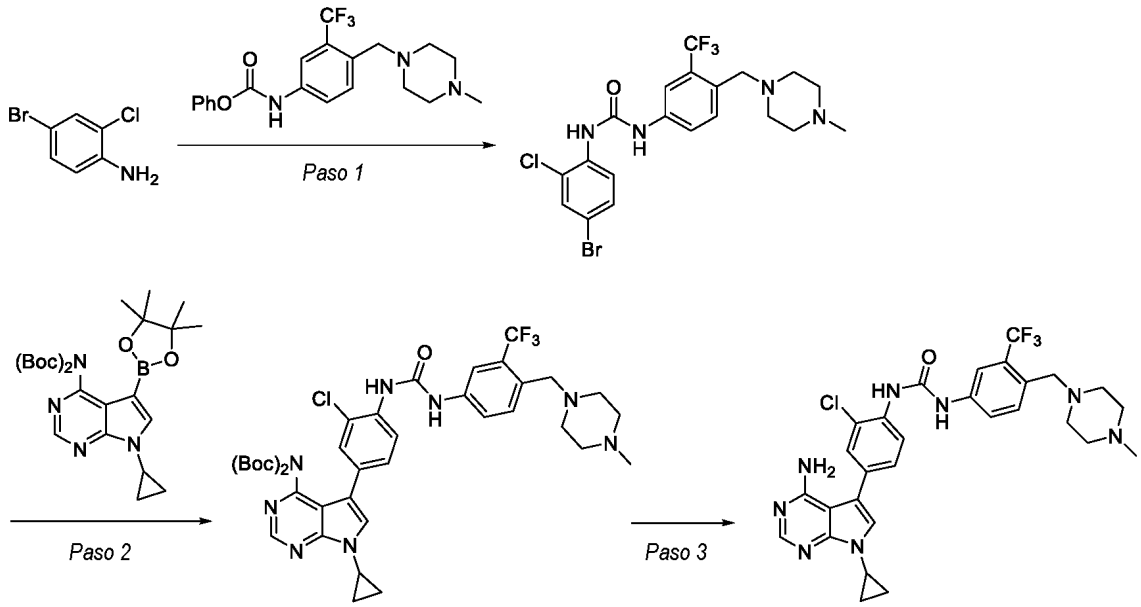


El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C6, 0.150 g, 0.293 mmol) y 4-((7-metil-4,7-diazaespiro[2.5]octan-4-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina (D20, 0.056 g, 0.293 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.090 g, 61 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.99 (bs, 1H),

8.72 (bs, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.35 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.14-7.18 (m, 2H), 7.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.76 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.68-3.75 (m, 5H), 2.79-2.81 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 1.03-1.06 (m, 2H), 0.67-0.71 (m, 2H). LCMS: 502.3 [M+H].

Ejemplo 41

1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-clorofenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea



***Paso* 1: Síntesis de 1-(4-bromo-2-clorofenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea**

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de 4-bromo-2-cloroanilina (0.100 g, 0.484 mmol) y (4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-

(trifluorometil)fenil)carbamato de fenilo (C1, 0.191 g, 0.484 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.030 g, 12 % de rendimiento) después de la purificación por HPLC preparativa (eluyendo con NH_4OAc 10 mM en agua y ACN). LCMS: 505.1 [M+H].

***Paso 2*: Síntesis de (5-(3-cloro-4-(3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)iminodicarbonato de di-terc-butilo**

El compuesto del título se preparó a través de un procedimiento similar descrito para el compuesto intermediario B5, a partir de 1-(4-bromo-2-clorofenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea (0.030 g, 0.060 mmol) y (terc-butoxicarbonil)(7-ciclopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)carbamato de terc-butilo (preparado como se informa en IN 2016/11024887 A, 0.030 g, 0.060 mmol), y se obtuvo como una goma marrón (0.020 g, 42 % de rendimiento) después de la purificación por HPLC preparativa (eluyendo con 0.1 % de TFA en H_2O y ACN). LCMS: 799.3 [M+H].

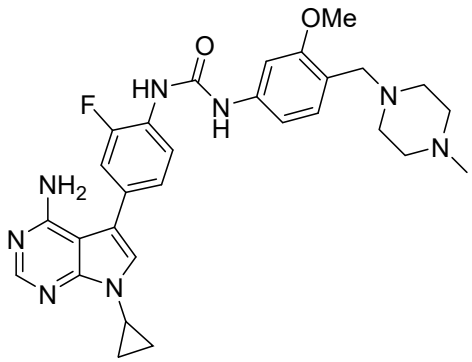
***Paso 3*: Síntesis de 1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-clorofenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea**

El compuesto del título se preparó mediante un

procedimiento similar al descrito para el paso 3 del ejemplo 32, a partir de (terc-butoxicarbonil)(5-(3-cloro-4-(3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)carbamato de terc-butilo (0.020 g, 0.025 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.42 mg, 2.8 % de rendimiento). LCMS: 599.2 [M+H].

Ejemplo 42

1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-metoxi-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)urea

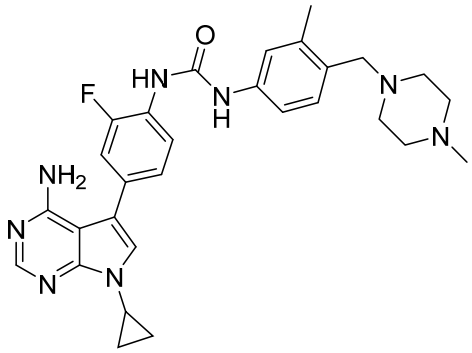


El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C6, 0.106 g, 0.262 mmol) y 3-metoxi-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)anilina (D21, 0.062 g, 0.262 mmol), y se obtuvo como un sólido marrón pálido (0.037 g, 26% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.27 (t, *J* = 8.0

Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.41 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.92-6.94 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.49-3.51 (m, 1H), 2.74 (bs, 8H), 2.45 (s, 3H), 1.07-1.09 (m, 2H), 0.69-0.70 (m, 2H). LCMS: 545.3 [M+H].

Ejemplo 43

1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-metil-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)urea

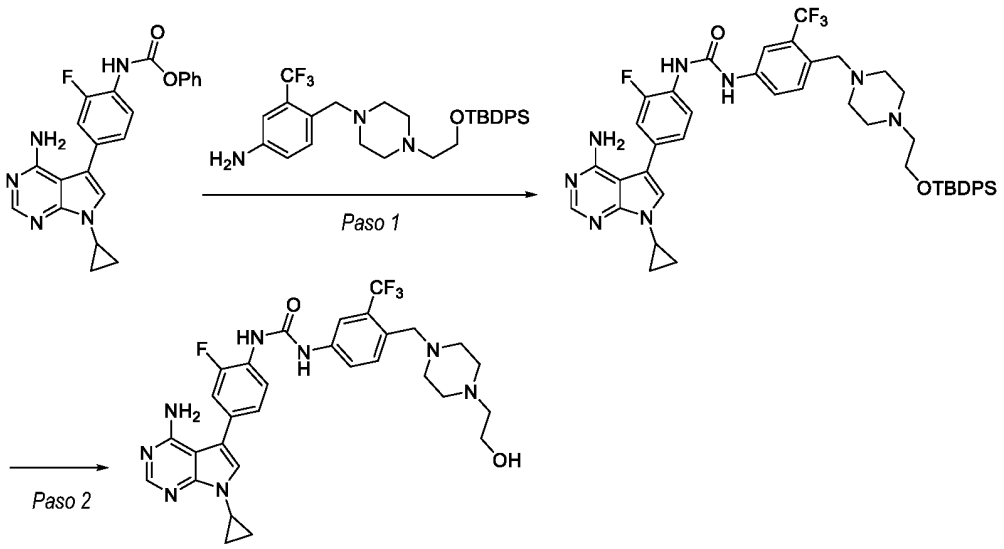


El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C6, 0.100 g, 0.248 mmol) y 3-metil-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)anilina (D22, 0.054 g, 0.248 mmol), y se obtuvo como un sólido amarillo pálido (0.020 g, 15 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.16 (bs, 1H), 8.80 (bs, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.34 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.63-7.67 (m, 1H), 7.46-7.48 (m, 1H), 7.29-7.31 (m, 2H), 7.10-7.23 (m, 1H), 6.95 (s,

1H), 3.56-3.72 (m, 3H), 2.94-2.98 (m, 8H), 2.78 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.02-1.04 (m, 2H), 0.66-0.67 (m, 2H). LCMS: 529.5 [M+H].

Ejemplo 44

1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea



***Paso* 1: Síntesis de 1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-(2-((terc-butildifenilsilil)oxi)etil)piperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea**

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C6, 0.075 g, 0.186 mmol) y (4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-

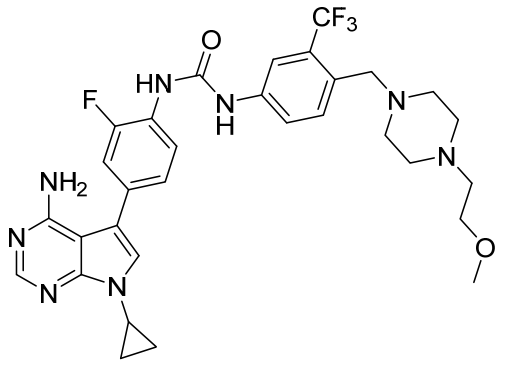
pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (D23, 0.101 g, 0.186 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.050 g, 31 % de rendimiento). LCMS: 852.3 [M+H].

***Paso 2*: Síntesis de 1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea**

Se adicionó TBAF (1M en THF, 0.053 mL, 0.037 mmol) a una solución de 1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-(2-((terc-butildifenilsilil)oxi)etil)piperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea (0.045 g, 0.053 mmol) en THF (5 mL) a 0 °C y la solución resultante se agitó a 25 °C durante 1 h. Una vez completada la reacción (como se indica por LCMS), la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar el material crudo que se purificó por HPLC preparativa (eluyendo con TFA al 0.1 % en agua y ACN), para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (0.010 g, 32 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.37 (s, 1H), 8.22 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.69-7.74 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.29-7.37 (m, 2H), 3.89-3.91 (m, 2H), 3.70-3.73 (m, 3H), 3.58 (bs, 2H), 3.10-3.29 (m, 4H), 3.03 (bs, 2H), 2.57-2.60 (m, 2H), 1.18-1.32 (m, 4H). LCMS: 613.2 [M+H].

Ejemplo 45

1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea

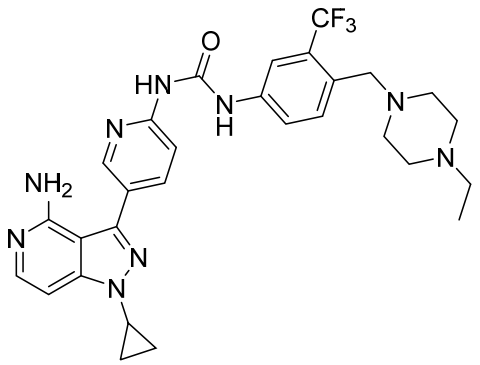


El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C6, 0.075 g, 0.186 mmol) y 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-2-(trifluorometil)anilina (D24, 0.059 g, 0.186 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.043 g, 37 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.37 (s, 1H), 8.22 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.67-7.73 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.29-7.38 (m, 2H), 3.70-3.77 (m, 5H), 3.43 (s, 3H), 3.37-3.38 (m, 2H), 2.61-3.03 (m, 8H), 1.18-1.23 (m, 4H). LCMS: 627.3 [M+H].

Ejemplo 46

1-(4-(4-amino-1-ciclopropil-1H-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-

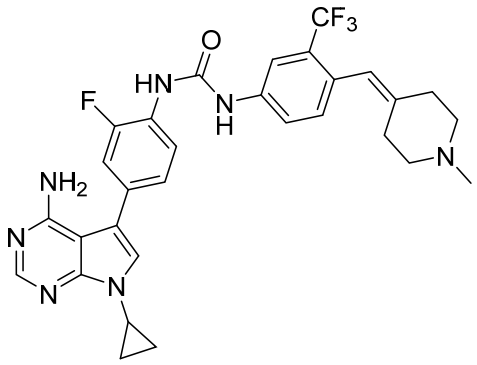
(trifluorometil)fenil)urea



El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 39, a partir de 3-(6-aminopiridin-3-il)-1-ciclopropil-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-1H-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-amina (B12, 0.110 g, 0.264 mmol) y (4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)carbamato de fenilo (C2, 0.108 g, 0.264 mmol) en el paso 1, y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.002 g, 1.3 % de rendimiento en 2 pasos). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.64 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.06-8.08 (m, 2H), 7.80 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.74-7.75 (m, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.68-3.71 (m, 3H), 2.51-2.57 (m, 8H), 2.02-2.08 (m, 2H), 1.22-1.31 (m, 4H), 1.13-1.17 (m, 3H). LCMS: 580.2 [M+H].

Ejemplo 47

1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((1-metilpiperidin-4-iliden)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea

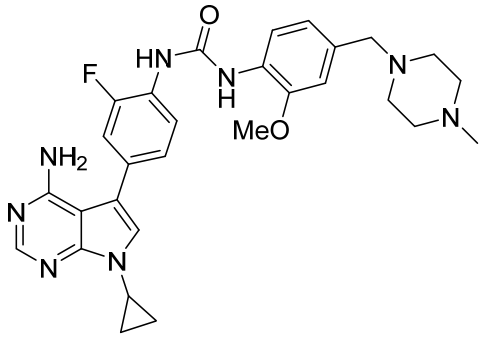


El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C6, 0.040 g, 0.099 mmol) y 4-((1-metilpiperidin-4-iliden)metil)-3-(trifluorometil)anilina (D25, 0.027 g, 0.099 mmol), y se obtuvo como un sólido blanco (0.006 g, 11 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.28 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.65-7.67 (m, 1H), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.48-3.52 (m, 1H), 2.86-2.88 (m, 2H), 2.72-2.75 (m, 2H), 2.55-2.58 (m, 5H), 2.41-2.44 (m, 2H), 1.06-1.11 (m, 2H), 0.67-0.71 (m, 2H). LCMS: 580.3 [M+H].

Ejemplo 48

1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-

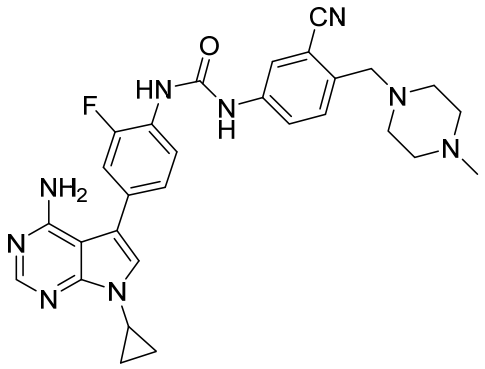
2-fluorofenil)-3-(2-metoxi-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)urea



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C6, 0.075 g, 0.186 mmol) y 2-metoxi-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)anilina (D26, 0.044 g, 0.186 mmol), y se obtuvo como un sólido marrón pálido (0.024 g, 23% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.36 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.49-7.57 (m, 2H), 7.08 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.97-6.99 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.60-3.64 (m, 1H), 2.92-2.95 (m, 8H), 2.87 (s, 3H), 1.11-1.14 (m, 2H), 0.82-0.84 (m, 2H). LCMS: 545.3 [M+H].

Ejemplo 49

1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-ciano-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)urea

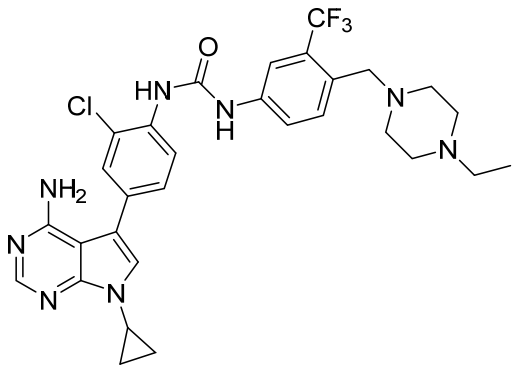


El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C6, 0.075 g, 0.186 mmol) y 5-amino-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)benzonitrilo (D27, 0.043 g, 0.186 mmol), y se obtuvo como un sólido marrón pálido (0.004 g, 4 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.31-8.37 (m, 2H), 8.05 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.65-7.68 (m, 1H), 7.51-7.59 (m, 3H), 6.90 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.61-3.64 (m, 1H), 3.49-3.51 (m, 2H), 3.13 (s, 4H), 2.92 (s, 3H), 2.54 (bs, 2H), 1.11-1.16 (m, 2H), 0.79-0.84 (m, 2H). LCMS: 540.3 [M+H].

Ejemplo 50

1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-clorofenil)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-

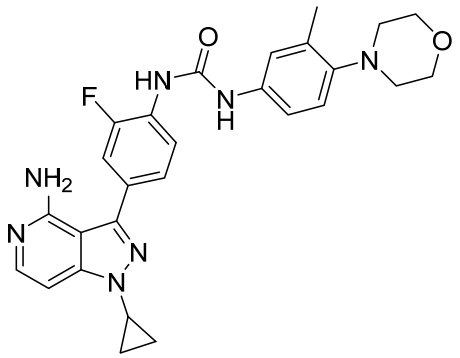
(trifluorometil)fenil)urea



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-clorofenil)carbamato de fenilo (C10, 0.100 g, 0.238 mmol) y 4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina (D1, 0.068 g, 0.238 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.026 g, 18 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11.14 (bs, 1H), 9.76 (bs, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.00-8.07 (m, 2H), 7.66-7.69 (m, 2H), 7.52 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.36-7.38 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.13 (bs, 2H), 3.56-3.61 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.29-2.35 (m, 2H), 1.73 (bs, 8H), 0.97-1.08 (m, 7*H*). LCMS: 613.3 [M+H].

Ejemplo 51

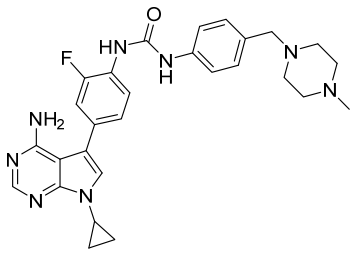
1-(4-(4-amino-1-ciclopropil-1H-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3-metil-4-morfolinofenil)urea



El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 39, a partir de 3-(4-amino-3-fluorofenil)-1-ciclopropil-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-1H-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-amina (B11, 0.100 g, 0.231 mmol) y (3-metil-4-morfolinofenil)carbamato de fenilo (C4, 0.072 g, 0.231 mmol) en el paso 1, y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.005 g, 4.3 % de rendimiento en 2 pasos). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.33-8.38 (m, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.44-7.52 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.28-7.31 (m, 2H), 7.06-7.09 (m, 1H), 3.85-3.87 (m, 5H), 2.91-2.93 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 1.27-1.32 (m, 4H). LCMS: 502.2 [M+H].

Ejemplo 52

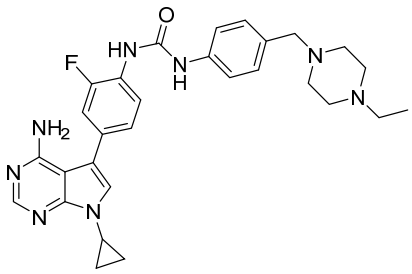
1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)urea



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C6, 0.075 g, 0.186 mmol) y 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)anilina (D28, 0.038 g, 0.186 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.010 g, 10 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.31-8.36 (m, 2H), 7.50-7.58 (m, 4H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.61-3.64 (m, 1H), 3.32-3.33 (m, 4H), 2.87-2.93 (m, 7*H*), 1.11-1.16 (m, 2H), 0.80-0.84 (m, 2H). LCMS: 515.3 [M+H].

Ejemplo 53

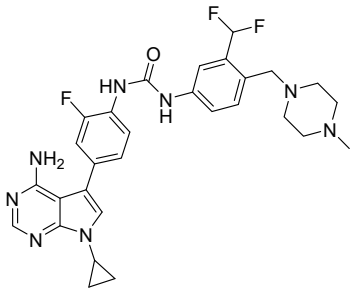
1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)fenil)urea



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C6, 0.075 g, 0.186 mmol) y 4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)anilina (D29, 0.041 g, 0.186 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.020 g, 20 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.31-8.37 (m, 2H), 7.50-7.58 (m, 4H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.61-3.64 (m, 1H), 3.15-3.33 (m, 6H), 2.97 (bs, 4H), 1.31-1.37 (m, 3H), 1.11-1.16 (m, 2H), 0.80-0.84 (m, 2H). LCMS: 529.3 [M+H].

Ejemplo 54

1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(difluorometil)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)urea

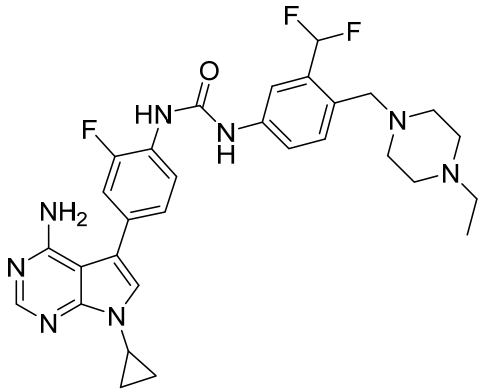


El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C6, 0.077 g, 0.192 mmol) y 3-(difluorometil)-4-((4-

metilpiperazin-1-il)metil)anilina (D30, 0.070 g, 0.274 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.031 g, 20 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.26 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.13-7.37 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.49-3.50 (m, 1H), 2.88 (bs, 4H), 2.59 (bs, 7*H*), 1.08-1.11 (m, 2H), 0.80-0.84 (m, 2H). LCMS: 565.5 [M+H].

Ejemplo 55

1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(difluorometil)-4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)fenil)urea

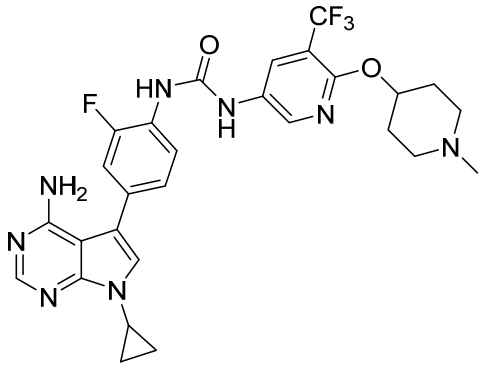


El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C6, 0.075 g, 0.186 mmol) y 3-(difluorometil)-4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)anilina (D31, 0.050 g, 0.186 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.005 g, 4.8 % de rendimiento).

RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.31-8.36 (m, 2H), 7.83 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.50-7.62 (m, 3H), 7.12-7.40 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.49-3.64 (m, 3H), 3.19-3.24 (m, 2H), 3.02 (bs, 4H), 2.49 (bs, 2H), 1.34-1.40 (m, 3H), 1.11-1.16 (m, 2H), 0.79-0.84 (m, 2H). LCMS: 579.2 [M+H].

Ejemplo 56

1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)urea

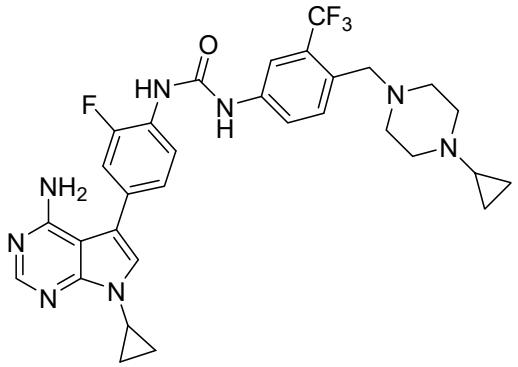


El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C6, 0.050 g, 0.124 mmol) y 6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-amina (D32, 0.034 g, 0.124 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.008 g, 11 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.44-8.45 (m, 1H), 8.29-8.35 (m, 3H), 7.51-7.59 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 5.40-5.60 (m, 1H), 3.50-3.62 (m, 5H), 2.96 (s, 3H), 2.35-2.50 (m, 2H),

2.18 (bs, 1H), 1.98 (bs, 1H), 1.10-1.13 (m, 2H), 0.78-0.82 (m, 2H). LCMS: 585.2 [M+H].

Ejemplo 57

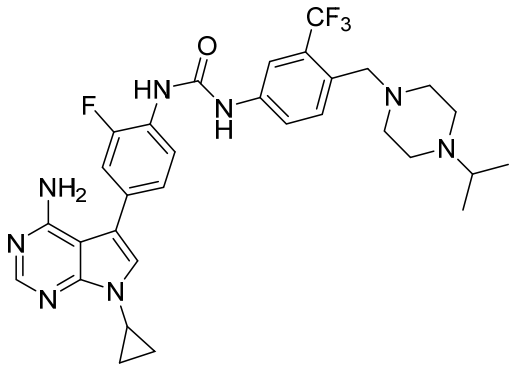
1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-ciclopropilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C6, 0.075 g, 0.186 mmol) y 4-((4-ciclopropilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina (D33, 0.056 g, 0.186 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.017 g, 15 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.14-8.19 (m, 2H), 7.91 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.62-7.65 (m, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.48-3.53 (m, 1H), 2.75 (bs, 4H), 2.52 (bs, 4H), 1.75-1.99 (m, 1H), 1.05-1.18 (m, 4H), 0.47-0.56 (m, 4H). LCMS: 609.2 [M+H].

Ejemplo 58

1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea

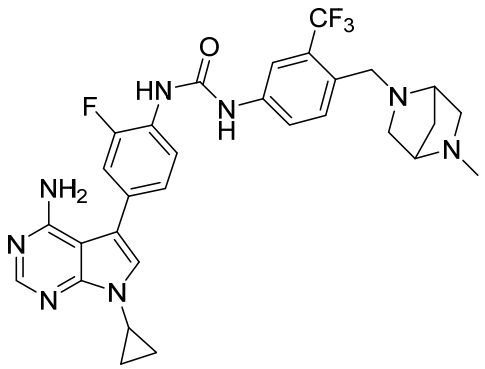


El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C6, 0.075 g, 0.186 mmol) y 4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina (D34, 0.056 g, 0.186 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.006 g, 5.3 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.37 (s, 1H), 8.21 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.67-7.74 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.29-7.37 (m, 2H), 3.70-3.77 (m, 3H), 3.48-3.55 (m, 3H), 3.11-3.18 (m, 4H), 2.53 (bs, 2H), 1.40 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 1.18-1.23 (m, 4H). LCMS: 611.3 [M+H].

Ejemplo 59

1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((5-metil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-

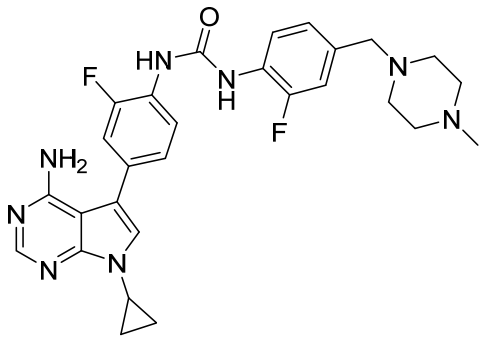
2-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C6, 0.075 g, 0.186 mmol) y 4-((5-metil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina (D35, 0.053 g, 0.186 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.002 g, 1.8 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.37 (s, 1H), 8.21 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.66-7.75 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.29-7.37 (m, 2H), 4.19 (s, 1H), 3.89-4.02 (m, 2H), 3.68-3.74 (m, 4H), 3.37 (s, 2H), 2.94 (bs, 5H), 1.19-1.19 (m, 4H). LCMS: 595.2 [M+H].

Ejemplo 60

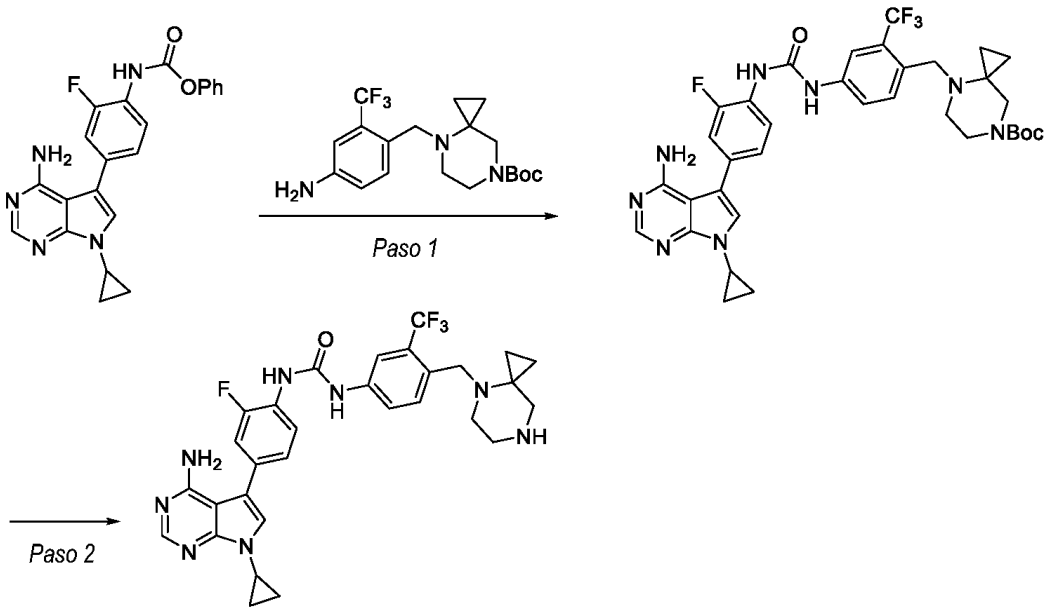
1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(2-fluoro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)urea



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C6, 0.075 g, 0.186 mmol) y 2-fluoro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)anilina (D36, 0.041 g, 0.186 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.009 g, 9.5 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.36 (s, 1H), 8.27 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.13 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.29-7.37 (m, 2H), 7.15-7.24 (m, 2H), 3.66-3.73 (m, 3H), 3.12 (bs, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.51 (bs, 4H), 1.18-1.22 (m, 4H). LCMS: 533.3 [M+H].

Ejemplo 61

1-(4-((4,7-diazaespiro[2.5]octan-4-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)urea



***Paso* 1: Síntesis de 4-(4-(3-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)ureido)-2-(trifluorometil)bencil)-4,7-diazaespiro[2.5]octan-7-carboxilato de di-terc-butilo**

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C6, 0.075 g, 0.186 mmol) y 4-(4-amino-2-(trifluorometil)bencil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano-7-carboxilato de terc-butilo (D37, 0.072 g, 0.186 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino

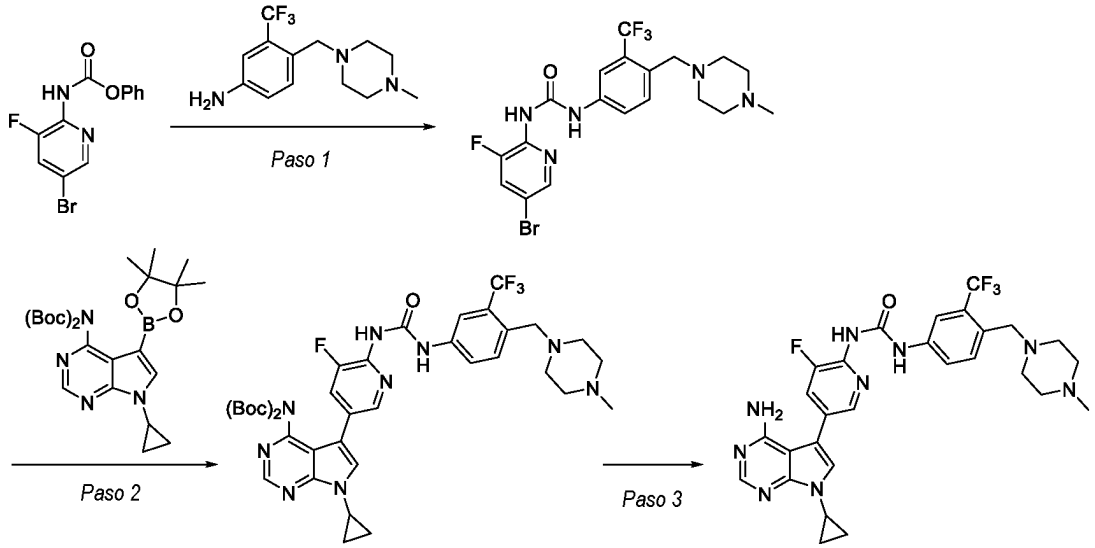
(0.020 g, 15 % de rendimiento). LCMS: 695.2 [M+H].

***Paso 2*: Síntesis de 1-(4-((4,7-diazaespiro[2.5]octan-4-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)urea**

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el paso 2 del compuesto intermediario A15, a partir de 4-(4-(3-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)ureido)-2-(trifluorometil)bencil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano-7-carboxilato de terc-butilo (0.022 g, 0.032 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.09 g, 48 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.38 (s, 1H), 8.22 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.62-7.63 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.29-7.37 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.70-3.72 (m, 1H), 3.15-3.24 (m, 4H), 3.04-3.07 (m, 2H), 1.18-1.23 (m, 4H), 0.80-0.92 (m, 2H), 0.77-0.79 (m, 2H). LCMS: 595.3 [M+H].

Ejemplo 62

1-(4-((4,7-diazaespiro[2.5]octan-4-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)urea



***Paso* 1: Síntesis de 1-(5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea**

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)carbamato de fenilo (sintetizado como se informa en la Publicación del PCT Núm. WO 2017/117393 A1, 0.163 g, 0.524 mmol) y 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina (0.143 g, 0.524 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.260 g, rendimiento cuantitativo) después de la purificación por HPLC preparativa (eluyendo con TFA al 0.1 % en agua y ACN). LCMS: 490.1 [M+H].

***Paso 2*: Síntesis de (terc-butoxicarbonil)(7-ciclopropil-5-(5-fluoro-6-(3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)ureido)piridin-3-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)carbamato de terc-butilo**

El compuesto del título se preparó a través de un procedimiento similar descrito para el compuesto intermediario B5, a partir de 1-(5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea (0.280 g, 0.560 mmol) y (terc-butoxicarbonil)(7-ciclopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)carbamato de terc-butilo (preparado como se informa en IN 2016/11024887 A, 0.274 g, 0.560 mmol), y se obtuvo como un sólido marrón (0.100 g, 23 % de rendimiento) después de la purificación por HPLC preparativa (eluyendo con 10 mM NH_4OAc en agua y ACN). LCMS: 784.3 [M+H].

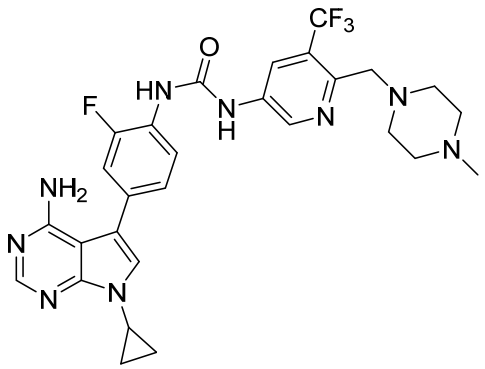
***Paso 3*: Síntesis de 1-(5-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-3-fluoropiridin-2-il)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea**

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el paso 2 del compuesto intermediario A15, a partir de (terc-butoxicarbonil)(7-ciclopropil-5-(5-fluoro-6-(3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)ureido)piridin-3-il)-7*H*-pirrolo[2,3-

d]pirimidin-4-il)carbamato de terc-butilo (0.100 g, 0.128 mmol), y se obtuvo como un sólido blanco (0.063 g, 84 % de rendimiento) después de la purificación mediante HPLC preparativa (eluyendo con TFA al 0.1 % en agua y ACN). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.75 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.79-7.86 (m, 2H), 7.66-7.68 (m, 2H), 3.66-3.75 (m, 3H), 3.39-3.42 (m, 2H), 3.03 (s, 4H), 2.90-2.93 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.33-2.36 (m, 2H), 1.11-1.12 (m, 4H). LCMS: 584.2 [M+H].

Ejemplo 63

1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)urea

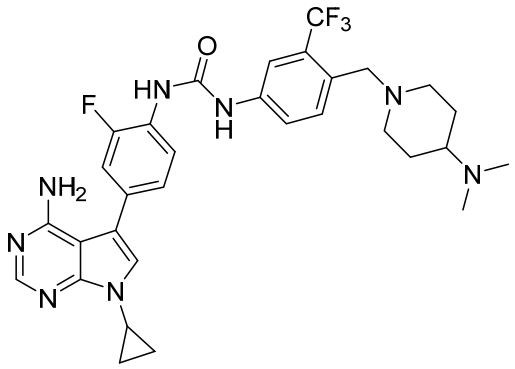


El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C6, 0.100 g, 0.248 mmol) y 6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)piridin-3-amina (D38, 0.068 g, 0.248 mmol), y

se obtuvo como un sólido blanquecino (0.005 g, 3.4 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.85 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.21 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.31-7.39 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.70-3.73 (m, 1H), 3.28-3.32 (m, 4H), 2.90 (bs, 7*H*), 1.18-1.31 (m, 4H). LCMS: 584.4 [M+H].

Ejemplo 64

1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea

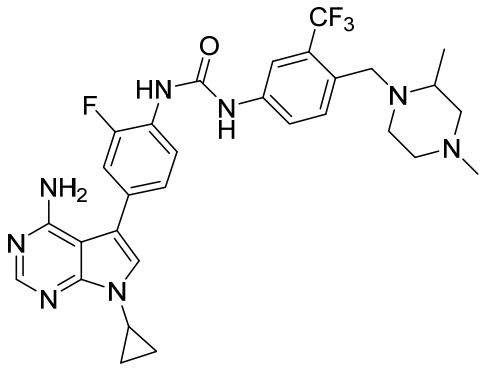


El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C6, 0.075 g, 0.186 mmol) y 1-(4-amino-2-(trifluorometil)bencil)-*N*,N-dimetilpiperidin-4-amina (D39, 0.056 g, 0.186 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.004 g, 3.5 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.15-8.21 (m, 2H), 7.89 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.66-7.73 (m, 2H), 7.28-7.33 (m,

2H), 7.21 (s, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.50-3.54 (m, 1H), 3.03-3.15 (m, 3H), 2.82 (s, 6H), 2.14-2.19 (m, 2H), 2.04-2.07 (m, 2H), 1.73-1.77 (m, 2H), 1.07-1.17 (m, 4H). LCMS: 611.3 [M+H].

Ejemplo 65

1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((2,4-dimetilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea

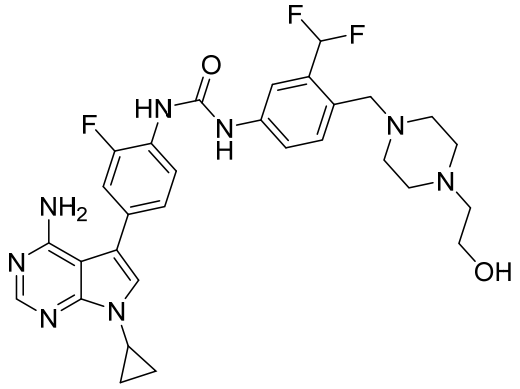


El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C6, 0.075 g, 0.186 mmol) y 4-((2,4-dimetilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina (D40, 0.053 g, 0.186 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.014 g, 13 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.35 (s, 1H), 8.22 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.66-7.69 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.29-7.37 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.48-3.51 (m, 1H), 3.15-3.16 (m, 1H), 2.89-2.92 (m, 5H), 2.74-0.00 (m, 2H), 2.49 (bs, 2H), 1.26 (d,

J = 6.0 Hz, 3H), 1.17-1.22 (m, 4H). LCMS: 597.3 [M+H].

Ejemplo 66

1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea

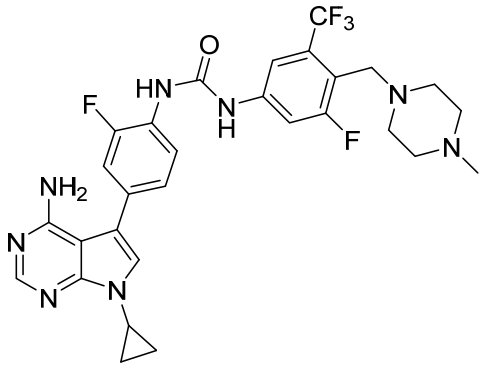


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 44, a partir de (4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C6, 0.060 g, 0.149 mmol) y 4-((4-(2-((terc-butildifenilsilil)oxi)etil)piperazin-1-il)metil)-3-(difluorometil)anilina (D41, 0.078 g, 0.149 mmol) en el paso 1, y se obtuvo como un sólido blanco (0.004 g, 4.4 % de rendimiento en 2 pasos) luego de la purificación mediante HPLC preparativa (eluyendo con 0.1 % TFA en agua y ACN). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.37 (s, 1H), 8.23 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.13-7.40 (m, 4H), 3.87-3.90 (m, 2H), 3.50-3.75 (m,

4H), 3.27-3.29 (m, 2H), 3.00 (bs, 4H), 2.52 (bs, 4H), 1.15-1.25 (m, 4H). LCMS: 595.3 [M+H].

Ejemplo 67

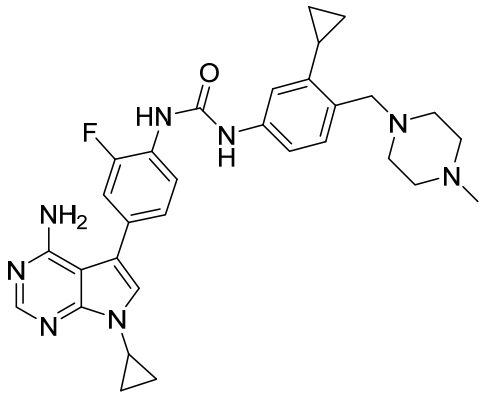
1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-fluoro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)urea



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C6, 0.100 g, 0.248 mmol) y 3-fluoro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)anilina (D42, 0.072 g, 0.248 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.002 g, 1.3 % de rendimiento). LCMS: 601.3 [M+H].

Ejemplo 68

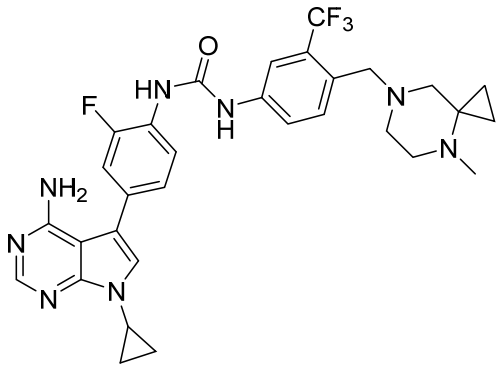
1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-ciclopropil-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)urea



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C6, 0.075 g, 0.186 mmol) y 3-ciclopropil-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)anilina (D43, 0.046 g, 0.186 mmol), y se obtuvo como una goma blanquecina (0.010 g, 9.7 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.13 (bs, 1H), 8.66 (bs, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.24 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.32-7.35 (m, 1H), 7.18-7.24 (m, 3H), 7.08 (s, 1H), 3.55-3.62 (m, 3H), 2.95-2.97 (m, 4H), 2.78 (bs, 4H), 2.20 (bs, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.07-1.09 (m, 4H), 0.94-0.96 (m, 2H), 0.60-0.61 (m, 2H). LCMS: 555.3 [M+H].

Ejemplo 69

1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-metil-4,7-diazaespiro[2.5]octan-7-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea

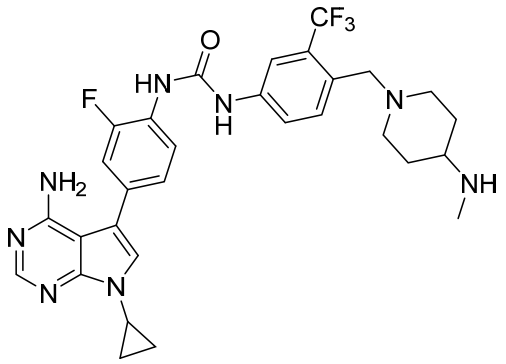


El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C6, 0.075 g, 0.186 mmol) y 4-((4-metil-4,7-diazaespiro[2.5]octan-7-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina (D44, 0.056 g, 0.186 mmol), y se obtuvo como una goma blanquecina (0.004 g, 3.3 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.36 (s, 1H), 8.22 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.69-7.73 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.29-7.37 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.69-3.73 (m, 1H), 3.48-3.51 (m, 2H), 2.92-2.95 (m, 7*H*), 1.18-1.31 (m, 6H), 0.80-0.93 (m, 2H). LCMS: 609.3 [M+H].

Ejemplo 70

1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-

2-fluorofenil)-3-(4-((4-(metilamino)piperidin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea

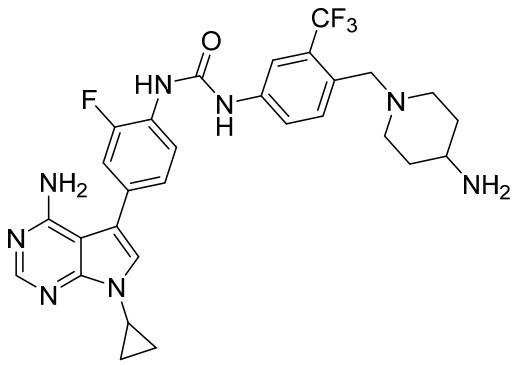


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 61, a partir de (4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C6, 0.075 g, 0.186 mmol) y (1-(4-amino-2-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-il)(metil)carbamato de terc-butilo (D45, 0.072 g, 0.186 mmol) en el paso 1, y se obtuvo como un sólido blanquecino (sal de HCl, 0.013 g, 7.2 % de rendimiento en 2 pasos). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.38 (s, 1H), 8.23 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.15 (bs, 1H), 7.93-7.95 (m, 1H), 7.82-7.84 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.31-7.39 (m, 2H), 4.48 (bs, 2H), 3.50-3.74 (m, 4H), 3.02 (bs, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.36 (bs, 2H), 2.08 (bs, 2H), 1.18-1.23 (m, 4H). LCMS: 597.3 [M+H].

Ejemplo 71

1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-3-

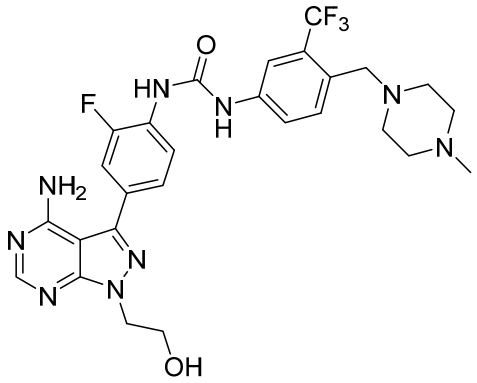
(trifluorometil)fenil)urea



El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 61, a partir de (4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C6, 0.075 g, 0.186 mmol) y (1-(4-amino-2-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (D46, 0.069 g, 0.186 mmol) en el paso 1, y se obtuvo como un sólido blanquecino (sal de HCl, 0.015 g, 14 % de rendimiento en 2 pasos). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.38 (s, 1H), 8.23 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.17 (bs, 1H), 7.95 (bs, 1H), 7.82-7.84 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.31-7.39 (m, 2H), 4.47 (bs, 2H), 3.50-3.74 (m, 4H), 2.26-2.29 (m, 2H), 2.09-2.12 (m, 2H), 1.18-1.23 (m, 4H). LCMS: 583.3 [M+H].

Ejemplo 72

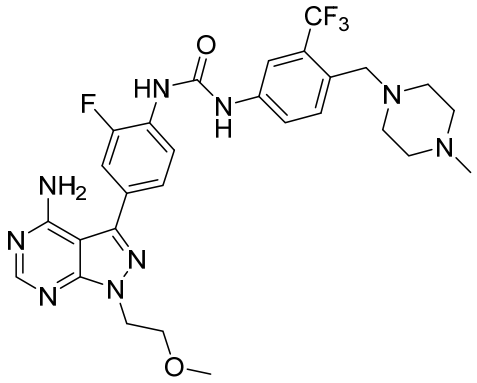
1-(4-(4-amino-1-(2-hidroxietil)-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-1-(2-hidroxietil)-1H-pirazolo[*3,4-d*]pirimidin-3-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C11, 0.280 g, 0.686 mmol) y 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina (D6, 0.187 g, 0.686 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.104 g, 26 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.59 (bs, 1H), 8.93 (bs, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.35 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.64-7.67 (m, 2H), 7.47-7.54 (m, 2H), 4.42 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.86 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.40-3.43 (m, 2H), 2.91-3.03 (m, 4H), 2.82 (s, 3H), 2.34-2.37 (m, 2H). LCMS: 588.3 [M+H].

Ejemplo 73

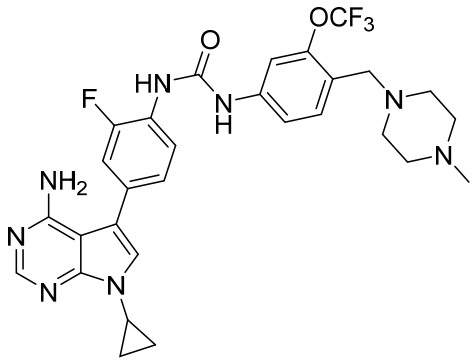
1-(4-(4-amino-1-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-1-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C12, 0.200 g, 0.473 mmol) y 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina (D6, 0.129 g, 0.473 mmol), y se obtuvo como un sólido marrón pálido (0.040 g, 14% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.47 (bs, 1H), 8.84 (bs, 1H), 8.34 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.55-7.57 (m, 1H), 7.45-7.51 (m, 2H), 4.49 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.82 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.38 (bs, 8H), 2.17 (s, 3H). LCMS: 602.4 [M+H].

Ejemplo 74

1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometoxi)fenil)urea

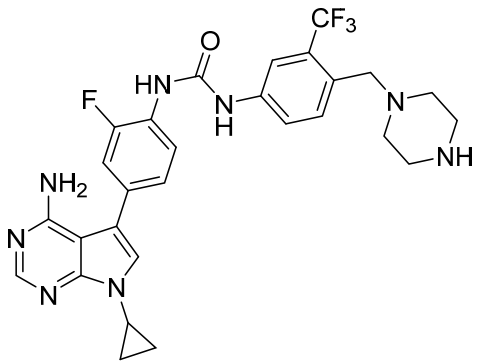


El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C6, 0.035 g, 0.087 mmol) y 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometoxi)anilina (D47, 0.025 g, 0.087 mmol), y se obtuvo como una goma blanquecina (0.005 g, 9.6 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.36 (s, 1H), 8.20 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.48-7.50 (m, 2H), 7.29-7.37 (m, 3H), 3.69-3.72 (m, 3H), 3.45 (bs, 2H), 3.06 (bs, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.52 (bs, 2H), 1.17-1.22 (m, 4H). LCMS: 599.7 [M+H].

Ejemplo 75

1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-(piperazin-1-ilmetil)-3-

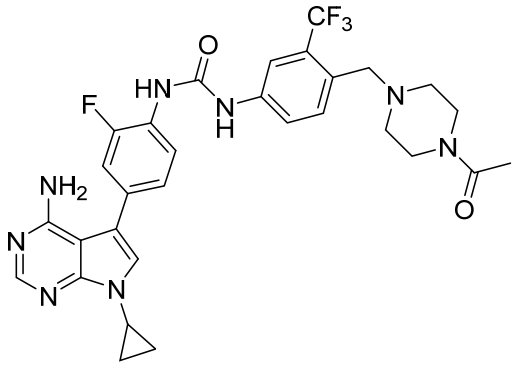
(trifluorometil)fenil)urea



El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 61, a partir de (4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C6, 0.075 g, 0.186 mmol) y 4-(4-amino-2-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (D48, 0.067 g, 0.186 mmol) en el paso 1, y se obtuvo como un sólido blanquecino (sal de HCl, 0.009 g, 8.4 % de rendimiento en 2 pasos). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.03 (bs, 1H), 9.00 (bs, 1H), 8.92 (bs, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.19 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.59 (bs, 2H), 7.24-7.39 (m, 2H), 3.70-3.73 (m, 3H), 3.13 (bs, 4H), 2.68 (bs, 4H), 1.10-1.13 (m, 4H). LCMS: 569.2 [M+H].

Ejemplo 76

1-(4-((4-acetilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)urea

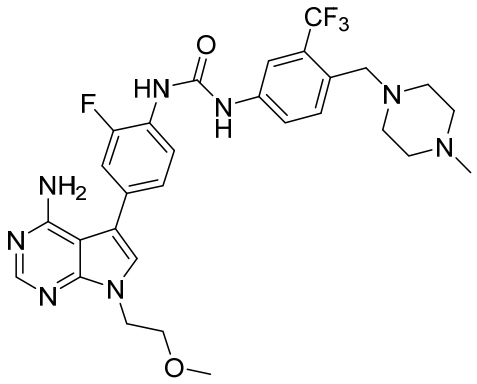


El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C6, 0.075 g, 0.186 mmol) y 1-(4-(4-amino-2-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-il)etan-1-ona (D49, 0.056 g, 0.186 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.013 g, 11 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.40 (bs, 1H), 8.68 (bs, 1H), 8.18-8.23 (m, 2H), 8.02 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.23-7.35 (m, 3H), 6.20 (bs, 2H), 3.58 (bs, 3H), 3.44 (bs, 4H), 2.33-2.34 (m, 4H), 1.99 (s, 3H), 1.02-1.06 (m, 4H). LCMS: 611.4 [M+H].

Ejemplo 77

1-(4-(4-amino-7-(2-metoxietil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-

il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea

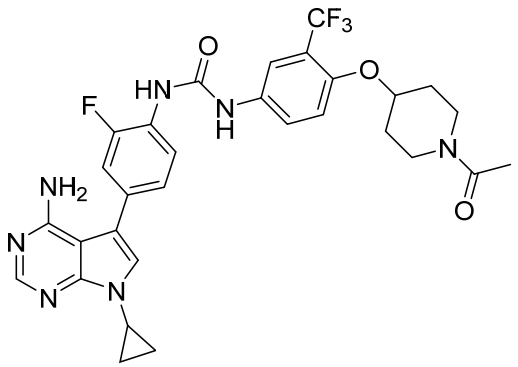


El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-7-(2-metoxietil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C13, 0.290 g, 0.688 mmol) y 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina (D6, 0.188 g, 0.688 mmol), y se obtuvo como un sólido blanco (0.08 g, 19 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.35 (s, 1H), 8.21-8.23 (m, 1H), 7.96 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.67-7.73 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.31-7.39 (m, 2H), 4.54 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.82 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.49-3.51 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.14-3.19 (m, 2H), 3.04-3.06 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.47 (bs, 2H). LCMS: 601.5 [M+H].

Ejemplo 78

1-(4-((1-acetilpiperidin-4-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-

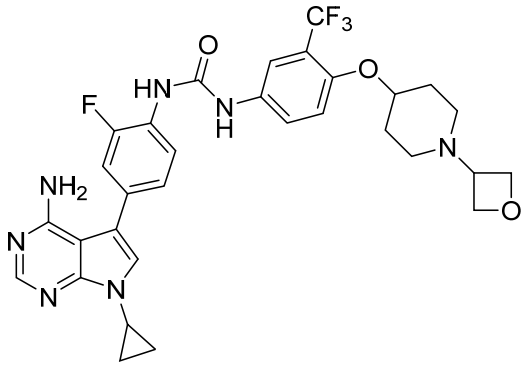
2-fluorofenil)urea



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C6, 0.08 g, 0.198 mmol) y 1-(4-(4-amino-2-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-il)etan-1-ona (D50, 0.06 g, 0.198 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.04 g, 33 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.36 (s, 1H), 8.20 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.59-7.62 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.22-7.36 (m, 3H), 4.82-4.84 (m, 1H), 3.58-3.80 (m, 5H), 2.15 (s, 3H), 1.89 (bs, 4H), 1.18-1.22 (m, 4H). LCMS: 612.2 [M+H].

Ejemplo 79

1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea

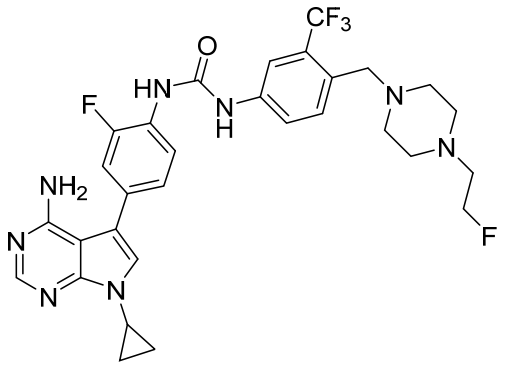


El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C6, 0.060 g, 0.149 mmol) y 4-((1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)oxi)-3-(trifluorometil)anilina (D51, 0.047 g, 0.149 mmol), y se obtuvo como un sólido blanco (0.058 g, 62 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.29 (bs, 1H), 8.73 (bs, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.23 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.56-7.59 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.35-7.38 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.70-4.78 (m, 5H), 4.38-4.41 (m, 1H), 3.66-3.72 (m, 1H), 2.83-2.98 (m, 4H), 2.12 (bs, 3H), 1.83 (bs, 1H), 1.06-1.11 (m, 4H). LCMS: 626.2 [M+H].

Ejemplo 80

1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-

2-fluorofenil)-3-(4-((4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea

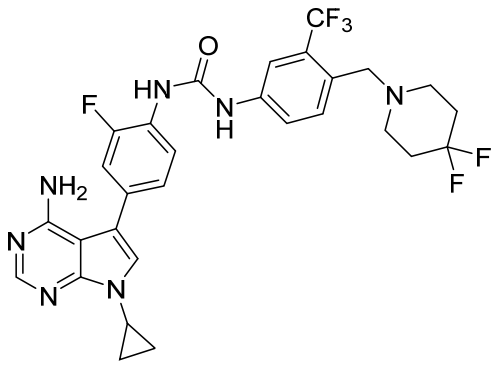


El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C6, 0.075 g, 0.186 mmol) y 4-((4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina (D52, 0.057 g, 0.186 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.026 g, 23 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.38 (bs, 1H), 8.67 (bs, 1H), 8.14-8.22 (m, 2H), 8.01 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.54-7.57 (m, 1H), 7.29-7.34 (m, 2H), 7.23-7.26 (m, 1H), 6.15 (bs, 2H), 4.59 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.47 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.55-3.60 (m, 3H), 2.66-2.67 (m, 2H), 2.40 (bs, 2H), 2.08 (bs, 6H), 1.02-1.06 (m, 4H). LCMS: 615.3 [M+H].

Ejemplo 81

1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-3-

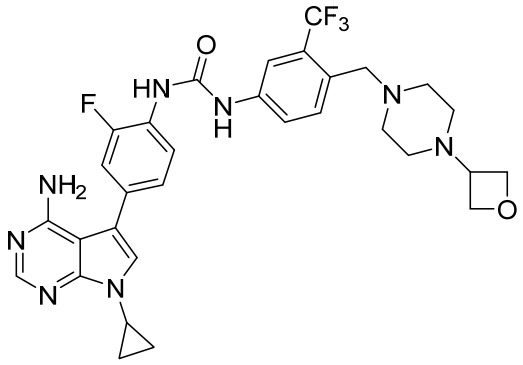
(trifluorometil)fenil)urea



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C6, 0.050 g, 0.124 mmol) y 4-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina (D53, 0.036 g, 0.124 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.006 g, 8.3 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.16-8.20 (m, 2H), 7.92 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.63-7.66 (m, 1H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.50-3.53 (m, 1H), 2.57-2.59 (m, 4H), 1.96-2.05 (m, 4H), 1.07-1.16 (m, 4H). LCMS: 604.3 [M+H].

Ejemplo 82

1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea

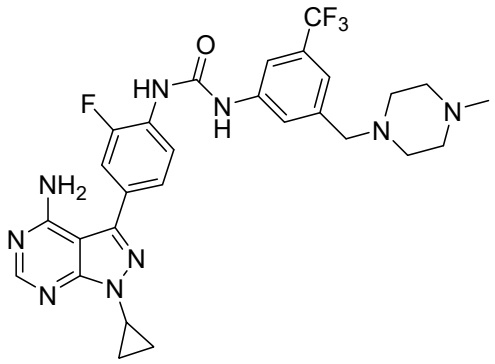


El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C6, 0.075 g, 0.186 mmol) y 4-((4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina (D54, 0.059 g, 0.186 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.023 g, 20 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.88 (bs, 1H), 10.05 (bs, 1H), 8.16 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.99-8.06 (m, 2H), 7.58-7.66 (m, 2H), 7.20-7.30 (m, 3H), 6.13 (bs, 2H), 4.52 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.42 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.54-3.60 (m, 3H), 2.42 (bs, 4H), 2.28-2.34 (m, 4H), 1.02-1.07 (m, 4H). LCMS: 625.3 [M+H].

Ejemplo 83

1-(4-(4-amino-1-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-

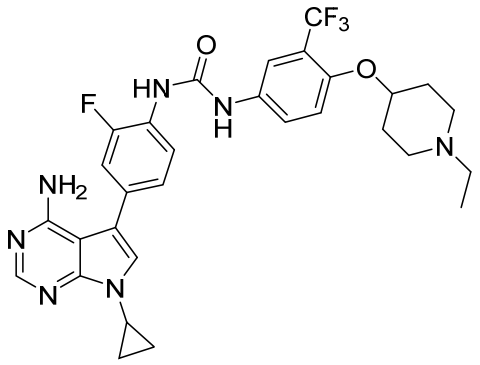
il)-2-fluorofenil)-3-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)urea



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-1-ciclopropil-1H-pirazolo[*3,4-d*]pirimidin-3-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C5, 0.100 g, 0.247 mmol) y 3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)anilina (D55, 0.068 g, 0.247 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.005 g, 3.5 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.29-8.36 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.47-7.52 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 3.80-3.84 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.77 (bs, 4H), 2.64 (bs, 4H), 2.49 (s, 3H), 1.29-1.33 (m, 2H), 1.18-1.21 (m, 2H). LCMS: 584.3 [M+H].

Ejemplo 84

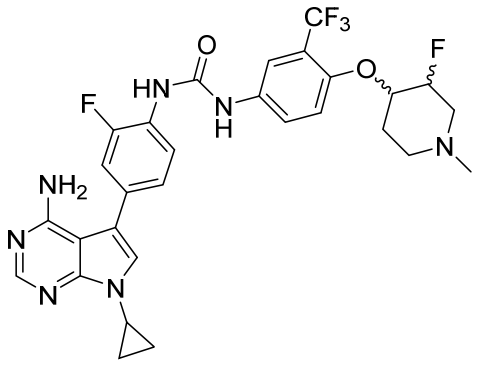
1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((1-etilpiperidin-4-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C6, 0.075 g, 0.186 mmol) y 4-((1-etilpiperidin-4-il)oxi)-3-(trifluorometil)anilina (D56, 0.054 g, 0.186 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.026 g, 23 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.30 (bs, 1H), 8.73 (bs, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.22 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.89-7.93 (m, 1H), 7.50-7.59 (m, 2H), 7.24-7.37 (m, 3H), 4.66-4.93 (m, 1H), 3.45-3.71 (m, 3H), 3.13-3.17 (m, 2H), 2.91-3.06 (m, 2H), 2.27-2.33 (m, 1H), 2.04-2.13 (m, 2H), 1.76-1.79 (m, 1H), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.09-1.10 (m, 4H). LCMS: 598.4 [M+H].

Ejemplos 85 y 86

1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea



Se obtuvieron dos diastereómeros del compuesto del título siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A).

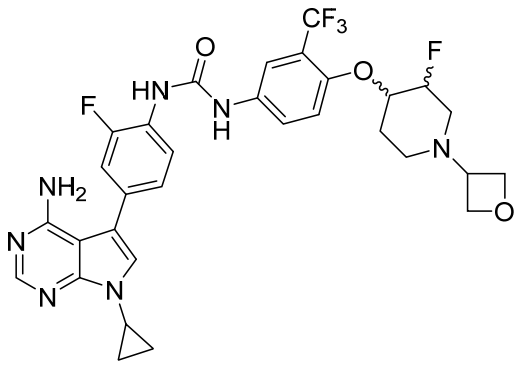
El Ejemplo 85 se preparó usando (4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C6, 0.070 g, 0.174 mmol) y un diastereómero de 4-((3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-3-(trifluorometil)anilina (D57a, 0.051 g, 0.174 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.010 g, 9.5 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.14-8.20 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.60-7.63 (m, 1H), 7.20-7.31 (m, 4H), 4.60-4.84 (m, 2H), 3.49-3.54 (m, 1H), 2.97 (bs, 1H), 2.70-2.72 (m, 2H), 2.50 (bs, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.13-2.15 (m, 1H), 1.94-1.99 (m, 1H), 1.06-1.18 (m, 4H). LCMS: 602.3 [M+H].

El Ejemplo 86 se preparó usando (4-(4-amino-7-

ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C6, 0.075 g, 0.186 mmol) y otro diastereómero de 4-((3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-3-(trifluorometil)anilina (D57b, 0.054 g, 0.186 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.007 g, 6 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.25 (bs, 1H), 8.66 (bs, 1H), 8.14-8.19 (m, 2H), 7.87 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.52-7.55 (m, 1H), 7.22-7.37 (m, 4H), 6.13 (bs, 2H), 4.56-4.71 (m, 2H), 2.94-3.00 (m, 1H), 2.59-2.68 (m, 1H), 2.04-2.33 (m, 7*H*), 1.58-1.61 (m, 1H), 1.02-1.04 (m, 4H). LCMS: 602.3 [M+H].

Ejemplos 87 y 88

1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((3-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea



Se obtuvieron dos diastereómeros del compuesto del título siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A).

El Ejemplo 87 se preparó usando (4-(4-amino-7-

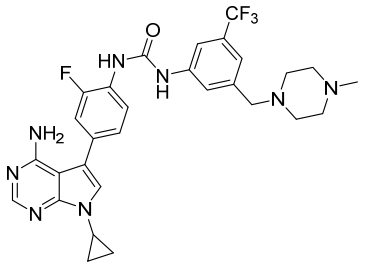
ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C6, 0.050 g, 0.124 mmol) y un diastereómero de 4-((3-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)oxi)-3-(trifluorometil)anilina (D58a, 0.041 g, 0.124 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.005 g, 6.3 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.14-8.20 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.59-7.62 (m, 1H), 7.21-7.31 (m, 4H), 4.60-4.88 (m, 6H), 3.64-3.67 (m, 1H), 3.50-3.54 (m, 1H), 2.42-2.76 (m, 4H), 1.92-2.18 (m, 2H), 1.06-1.18 (m, 4H). LCMS: 644.3 [M+H].

El Ejemplo 88 se preparó usando (4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C6, 0.075 g, 0.186 mmol) y otro diastereómero de 4-((3-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)oxi)-3-(trifluorometil)anilina (D58b, 0.062 g, 0.186 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.006 g, 5.4 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.21 (bs, 1H), 8.63 (bs, 1H), 8.17-8.21 (m, 2H), 7.88 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.52-7.55 (m, 1H), 7.22-7.38 (m, 4H), 6.15 (bs, 2H), 4.41-4.56 (m, 7*H*), 3.51-3.59 (m, 2H), 2.92-2.97 (m, 1H), 2.33-2.34 (m, 1H), 2.08-2.13 (m, 2H), 1.60-1.62 (m, 1H), 1.02-1.07 (m, 4H). LCMS: 644.3 [M+H].

Ejemplo 89

1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-

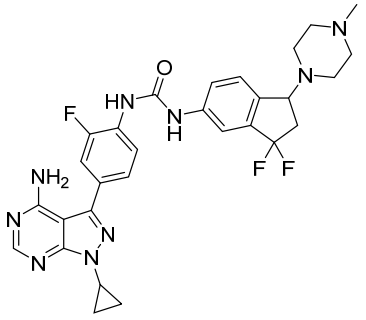
(trifluorometil)fenil)urea



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C6, 0.100 g, 0.248 mmol) y 3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)anilina (D55, 0.068 g, 0.248 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.025 g, 17 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.15-8.20 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.20-7.33 (m, 4H), 3.64 (s, 2H), 3.50-3.53 (m, 1H), 2.81 (bs, 4H), 2.64-2.68 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 1.08-1.16 (m, 4H). LCMS: 583.3 [M+H].

Ejemplo 90

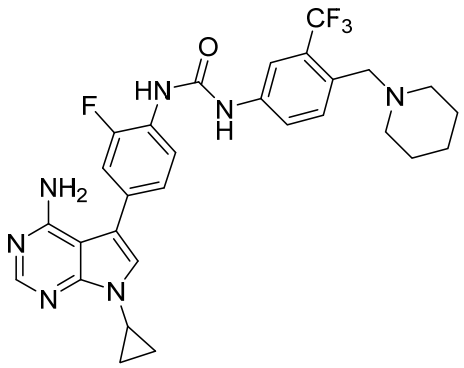
1-(4-(4-amino-1-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3,3-difluoro-1-(4-metilpiperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)urea



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-1-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C5, 0.065 g, 0.161 mmol) y 3,3-difluoro-1-(4-metilpiperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-amina (D59, 0.043 g, 0.161 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.010 g, 11 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.29-8.35 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.58-7.60 (m, 1H), 7.46-7.52 (m, 3H), 3.78-3.84 (m, 1H), 2.63-2.83 (m, 9H), 2.52-2.58 (m, 5H), 1.18-1.33 (m, 4H). LCMS: 578.3 [M+H].

Ejemplo 91

1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-(piperidin-1-ilmetil)-3-(trifluorometil)fenil)urea

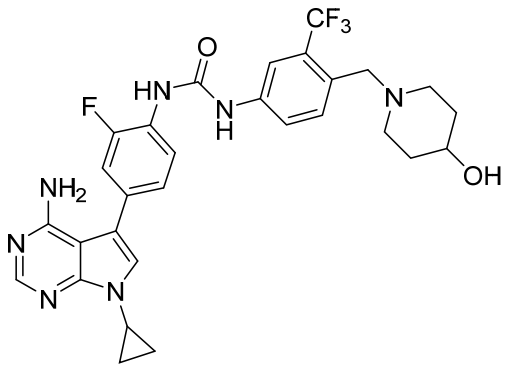


El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C6,

0.083 g, 0.205 mmol) y 4-(piperidin-1-ilmetil)-3-(trifluorometil)anilina (D60, 0.061 g, 0.205 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.018 g, 15 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.16-8.20 (m, 2H), 7.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.64-7.66 (m, 1H), 7.27-7.32 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 3.68 (bs, 2H), 3.49-3.55 (m, 1H), 2.54 (bs, 4H), 1.53-1.69 (m, 6H), 1.09-1.18 (m, 4H). LCMS: 568.2 [M+H].

Ejemplo 92

1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-hidroxipiperidin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea

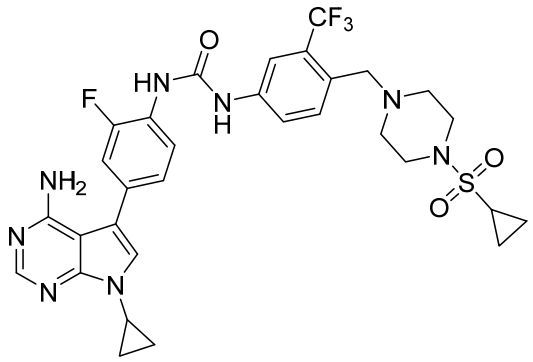


El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C6, 0.085 g, 0.211 mmol) y 1-(4-amino-2-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-ol (D61, 0.058 g, 0.211 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.015 g, 12 %

de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.16-8.20 (m, 2H), 7.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.64-7.67 (m, 1H), 7.27-7.32 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 3.69-3.71 (m, 3H), 3.50-3.54 (m, 1H), 2.86-2.88 (m, 2H), 2.29-2.34 (m, 2H), 1.87-1.96 (m, 2H), 1.60-1.64 (m, 2H), 1.07-1.18 (m, 4H). LCMS: 584.2 [M+H].

Ejemplo 93

1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-(ciclopropilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea

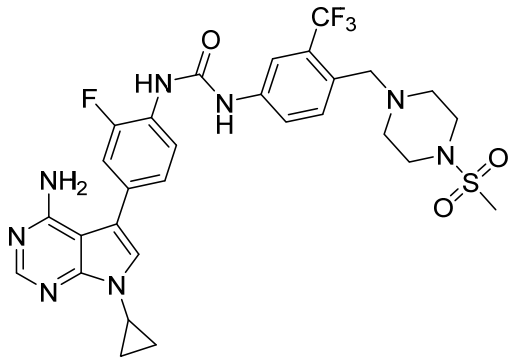


El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C6, 0.10 g, 0.248 mmol) y 4-((4-(ciclopropilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina (D62, 0.09 g, 0.248 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.016 g, 9.3 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.92-8.20 (m, 2H), 7.92 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (d,

J = 2.0 Hz, 1H), 7.27-7.32 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.51-3.53 (m, 1H), 2.49-2.59 (m, 9H), 1.03-1.16 (m, 8H). LCMS: 673.3 [M+H].

Ejemplo 94

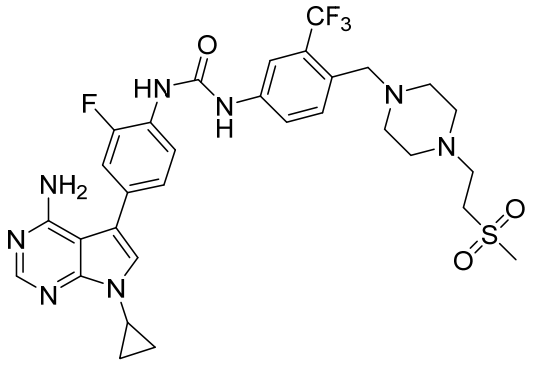
1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C6, 0.065 g, 0.161 mmol) y 4-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina (D63, 0.054 g, 0.161 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.002 g, 1.9 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.37 (s, 1H), 8.22 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.76-7.79 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.30-7.38 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.69-3.75 (m, 1H), 3.50-3.51 (m, 4H), 3.28-3.35 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 1.18-1.23 (m, 4H). LCMS: 647.1 [M+H].

Ejemplo 95

1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-(2-(metilsulfonil)etil)piperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea

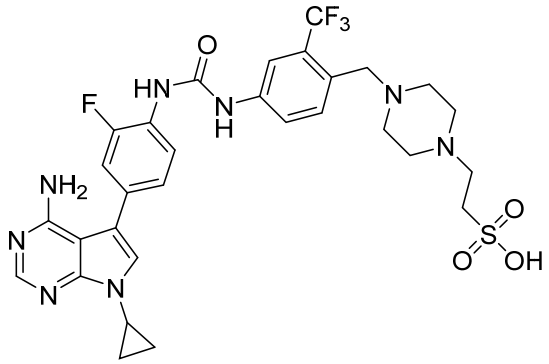


El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C6, 0.075 g, 0.186 mmol) y 4-((4-(2-(metilsulfonil)etil)piperazin-1-il) metil)-3-(trifluorometil)anilina (D64, 0.068 mg, 0.186 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.005 g, 4 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.36 (s, 1H), 8.21 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (bs, 1H), 7.72-7.80 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.30-7.38 (m, 2H), 4.23 (bs, 2H), 3.68-3.73 (m, 1H), 3.49-3.51 (m, 2H), 3.12-3.29 (m, 10H), 3.09 (s, 3H), 1.17-1.23 (m, 4H). LCMS: 675.5 [M+H].

Ejemplo 96

ácido 2-(4-(4-(3-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-

***d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)ureido)-2-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-il)etan-1-sulfónico**

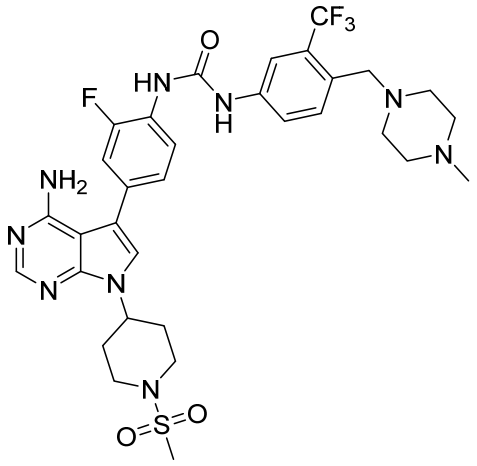


El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-7-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C6, 0.050 g, 0.124 mmol) y ácido 2-(4-(4-amino-2-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-il)etano-1-sulfónico (D65, 0.046 g, 0.124 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.003 g, 3.6 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.37 (s, 1H), 8.22 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.66-7.74 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.29-7.38 (m, 2H), 3.70-3.91 (m, 3H), 3.51-3.69 (m, 4H), 3.21-3.25 (m, 2H), 3.08 (bs, 4H), 2.60 (bs, 2H), 1.18-1.23 (m, 4H). LCMS: 677.1 [M+H].

Ejemplo 97

1-(4-(4-amino-7-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-

metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea

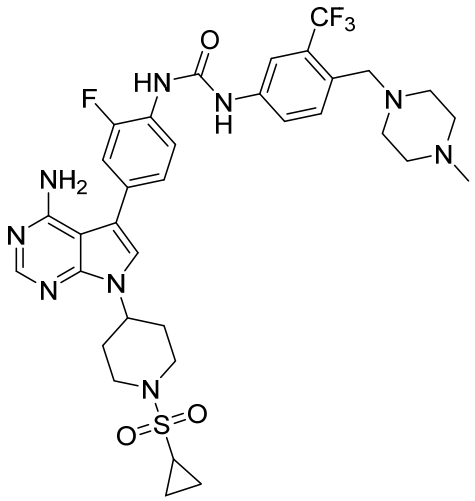


El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-7-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C14, 0.02 g, 0.038 mmol) y 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina (D6, 0.01 g, 0.038 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.003 g, 33 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.17-8.21 (m, 2H), 7.92 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.65-7.73 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.29-7.35 (m, 2H), 4.79-4.82 (m, 1H), 3.94-3.97 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.01-3.08 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.77 (bs, 4H), 2.61 (bs, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.18-2.24 (m, 4H). LCMS: 704.3 [M+H].

Ejemplo 98

1-(4-(4-amino-7-(1-(ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il)-7*H*-

pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea

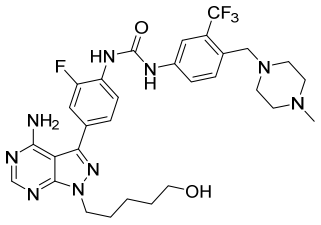


El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-7-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C15, 0.06 g, 0.109 mmol) y 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina (D6, 0.03 g, 0.109 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.011 g, 14 % de rendimiento. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.36 (s, 1H), 8.23 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.69-7.73 (m, 3H), 7.32-7.40 (m, 2H), 4.92-4.96 (m, 1H), 3.97-4.00 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.49-3.51 (m, 1H), 3.14-3.18 (m, 6H), 2.93 (s, 3H), 2.56-2.60 (m, 4H), 2.17-2.32 (m, 4H), 1.08-1.12 (m, 4H). LCMS: 730.3 [M+H].

Ejemplo 99

1-(4-(4-amino-1-(5-hidroxipentil)-1H-pirazolo[3,4-

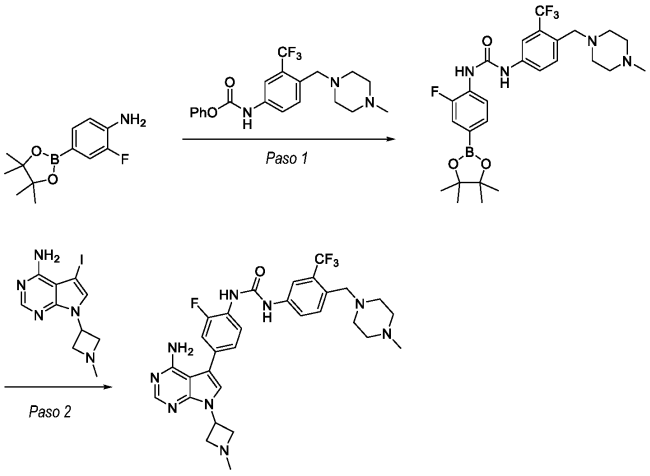
d]pirimidin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-7-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C16, 0.042 g, 0.093 mmol) y 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina (D6, 0.025 g, 0.093 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.003 g, 5.2 % de rendimiento). LCMS: 630.5 [M+H].

Ejemplo 100

1-(4-(4-amino-7-(1-metilazetidin-3-il)-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea



Paso 1: Síntesis de 1-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0.300 g, 1.265 mmol) y (4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)carbamato de fenilo (C1, 0.498 g, 1.265 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.120 g, 18 % de rendimiento). LCMS: 537.3 [M+H].

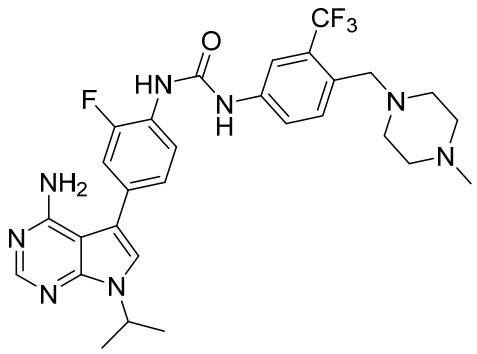
***Paso 2*: Síntesis de 1-(4-(4-amino-7-(1-metilazetidin-3-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea**

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermediario B5, a partir de 5-yodo-7-(1-metilazetidin-3-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (A18, 0.035 g, 0.106 mmol) y 1-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea (0.057 g, 0.106 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.014 g, 22 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.99 (bs, 1H), 9.52 (bs, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.24-8.32 (m, 2H), 8.03 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.59-7.66 (m, 2H), 7.10-7.37 (m, 2H), 6.97 (bs, 2H), 5.60-5.72 (m, 1H), 4.49-4.82 (m, 4H), 3.65 (bs, 2H), 3.40-3.43 (m,

2H), 3.03-3.07 (m, 4H), 2.89-2.92 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.51 (s, 3H). LCMS: 612.3 [M+H].

Ejemplo 101

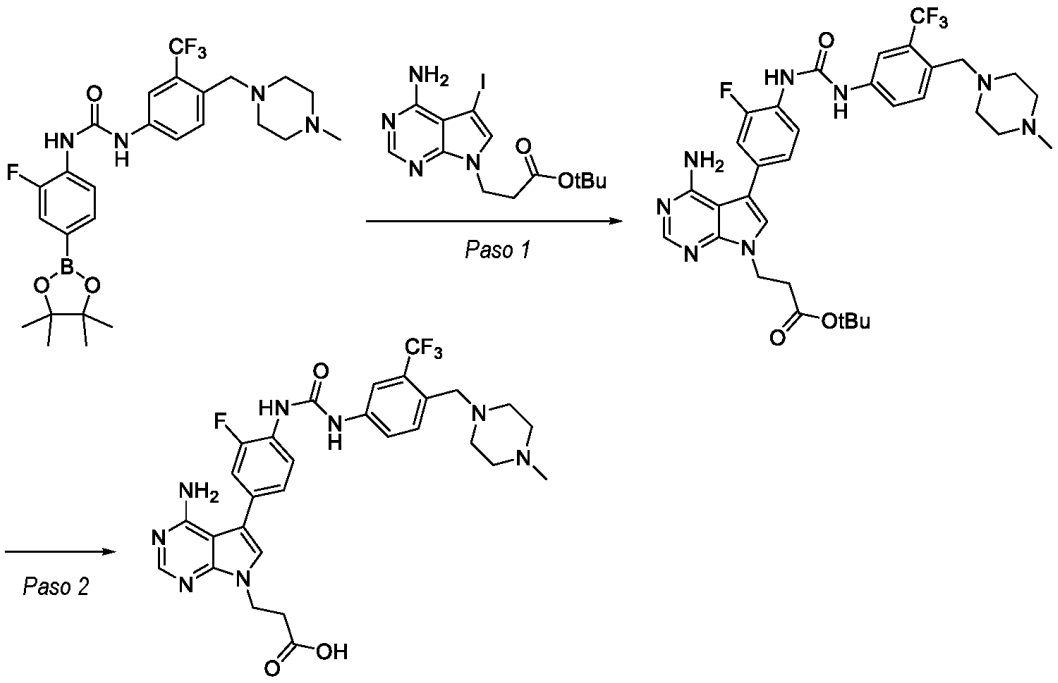
1-(4-(4-amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea



El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 100, a partir de 5-yodo-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (A19, 0.035 g, 0.116 mmol) y 1-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea (paso 1 del ejemplo 100, 0.062 g, 0.116 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.005 g, 7.4 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.17-8.21 (m, 2H), 7.92 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.63-7.73 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.29-7.34 (m, 2H), 5.01-5.06 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.58 (bs, 8H), 2.37 (s, 3H), 1.56 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). LCMS: 585.3 [M+H].

Ejemplo 102

Ácido 3-(4-amino-5-(3-fluoro-4-(3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)propanoico



***Paso* 1: Síntesis de 3-(4-amino-5-(3-fluoro-4-(3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)propanoato de terc-butilo**

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermediario B5, a partir de 3-(4-amino-5-yodo-7*H*-pirrolo[*2,3-d*]pirimidin-7-il)propanoato de terc-butilo (A20, 0.045 g, 0.116 mmol) y 1-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-

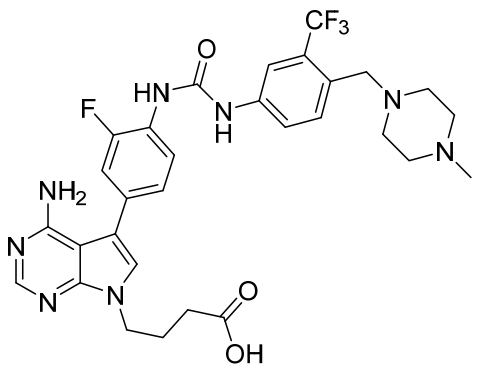
il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea (paso 1 del ejemplo 100, 0.062 g, 0.116 mmol), y se obtuvo como un sólido blanco (0.020 g, 26 % de rendimiento). LCMS: 671.3 [M+H].

***Paso 2*: Síntesis del ácido 3-(4-amino-5-(3-fluoro-4-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)propanoico**

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el paso 3 del ejemplo 32, a partir de 3-(4-amino-5-(3-fluoro-4-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)propanoato de terc-butilo (0.020 g, 0.030 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.002 g, 11 % de rendimiento). LCMS: 615.4 [M+H].

Ejemplo 103

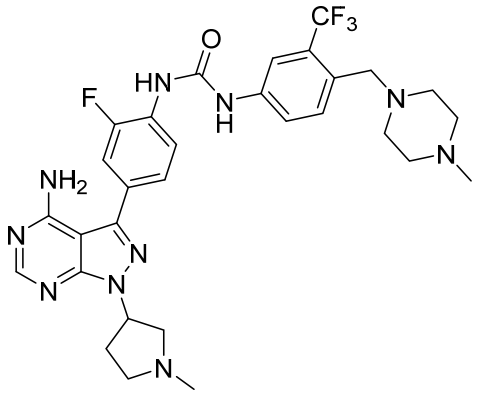
ácido 4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-(3-((4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)butanoico



El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 102, a partir de 4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((fenoxicarbonil)amino)fenil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)butanoato de terc-butilo (C17, 0.050 g, 0.099 mmol) y 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina (D6, 0.027 g, 0.099 mmol) en el paso 1, y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.009 g, 14 % de rendimiento en 2 pasos). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.00 (bs, 1H), 8.90 (bs, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.24 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.59-7.66 (m, 3H), 7.34-7.37 (m, 1H), 7.15-7.27 (m, 1H), 4.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.37-3.49 (m, 2H), 3.00-3.03 (m, 2H), 2.88-2.91 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.22-2.38 (m, 4H), 2.02-2.04 (m, 2H). LCMS: 629.3 [M+H].

Ejemplo 104

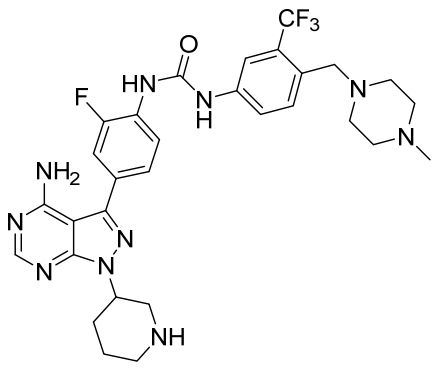
1-(4-(4-amino-1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea



El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 100, a partir de 3-yodo-1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (A22, 0.030 g, 0.087 mmol) y 1-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea (paso 1 del ejemplo 100, 0.051 g, 0.096 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.002 g, 3.6 % de rendimiento). LCMS: 627.2 [M+H].

Ejemplo 105

1-(4-(4-amino-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea

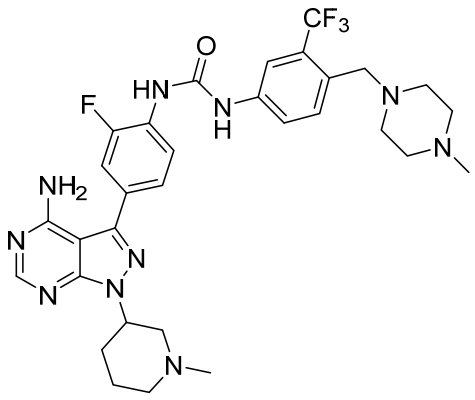


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 61, a partir de 3-(4-amino-3-(3-fluoro-4-((fenoxicarbonil)amino)fenil)-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (C18, 0.434 g, 0.793 mmol) y 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-

(trifluorometil)anilina (D6, 0.217 g, 0.793 mmol) en el paso 1, y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.012 g, 30 % de rendimiento en 2 pasos) después de la purificación mediante HPLC preparativa (eluyendo con $NaHCO_3$ 10 mM en agua y ACN). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.54 (bs, 1H), 8.90 (bs, 1H), 8.25-8.35 (m, 2H), 8.03 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.56-7.58 (m, 1H), 7.44-7.51 (m, 2H), 6.95 (bs, 2H), 4.68-4.75 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.94-3.14 (m, 4H), 2.52-2.55 (m, 2H), 2.34-2.42 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.04-2.13 (m, 4H), 1.77-1.79 (m, 1H), 1.58-1.61 (m, 1H). LCMS: 627.2 [M+H].

Ejemplo 106

1-(4-(4-amino-1-(1-metilpiperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea

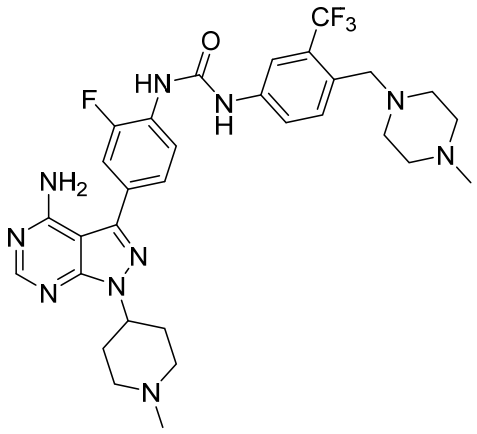


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el paso 3 del compuesto intermediario D17, a partir de 1-(4-(4-amino-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-

fluorofenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea (Ejemplo 105, 0.10 g, 0.160 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.037 g, 36 % de rendimiento) luego de la purificación mediante HPLC preparativa (eluyendo con $NaHCO_3$ 10 mM en agua y ACN). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.62 (bs, 1H), 8.97 (bs, 1H), 8.32 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.56-7.58 (m, 1H), 7.43-7.49 (m, 2H), 6.94 (bs, 2H), 4.75-4.81 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.92-2.96 (m, 1H), 2.79-2.81 (m, 1H), 2.33-2.46 (m, 8H), 2.23 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.90-1.97 (m, 4H), 1.80-1.83 (m, 1H), 1.65-1.73 (m, 1H). LCMS: 641.3 [M+H].

Ejemplo 107

1-(4-(4-amino-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea

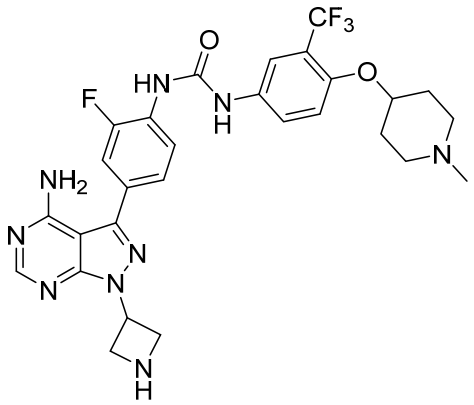


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 100, a

partir de 3-yodo-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (A24, 0.12 g, 0.335 mmol) y 1-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea (paso 1 del ejemplo 100, 0.18 g, 0.335 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.04 g, 19 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.47 (bs, 1H), 8.84 (bs, 1H), 8.34 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.55-7.57 (m, 1H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.00 (bs, 2H), 4.61-4.67 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.90-2.93 (m, 2H), 2.34-2.39 (m, 8H), 2.21-2.24 (m, 5H), 2.16 (s, 3H), 2.06-2.12 (m, 2H), 1.87-1.89 (m, 2H). LCMS: 641.2 [M+H].

Ejemplo 108

1-(4-(4-amino-1-(azetidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea

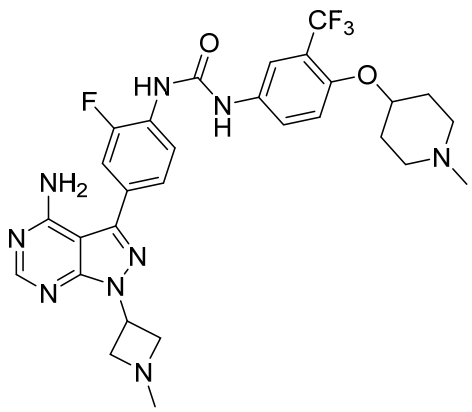


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 61, a

partir de 3-(4-amino-3-(3-fluoro-4-((fenoxicarbonil)amino)fenil)-1H-pirazolo[*3,4-d*]pirimidin-1-il)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo (C19, 0.400 g, 0.770 mmol) y 4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)-3-(trifluorometil)anilina (D12, 0.211 g, 0.770 mmol) en el paso 1, y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.013 g, 20 % de rendimiento en 2 pasos) luego de la purificación mediante HPLC preparativa (eluyendo con $NaHCO_3$ 10 mM en agua y ACN). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.51 (bs, 1H), 8.88 (bs, 1H), 8.38 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.47-7.58 (m, 3H), 7.28-7.30 (m, 1H), 5.80-5.84 (m, 1H), 4.82 (bs, 1H), 4.44-4.57 (m, 4H), 3.02 (bs, 4H), 2.56 (s, 3H), 2.09 (bs, 2H), 1.88-1.90 (m, 2H). LCMS: 600.2 [M+H].

Ejemplo 109

1-(4-(4-amino-1-(1-metilazetidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea

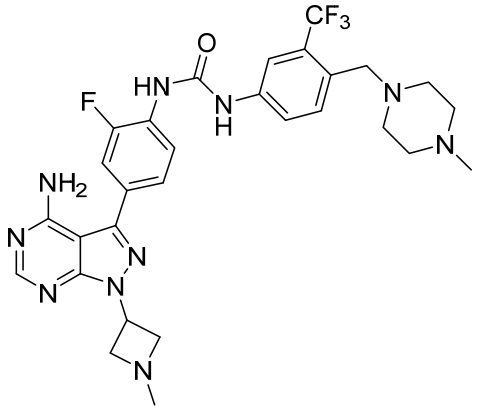


El compuesto del título se preparó mediante un

procedimiento similar al descrito para el paso 3 del compuesto intermediario D17, a partir de 1-(4-(4-amino-1-(azetidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea (Ejemplo 108, 0.075 g, 0.125 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.003 g, 3.9 % de rendimiento) luego de la purificación mediante HPLC preparativa (eluyendo con $NaHCO_3$ 10 mM en agua y ACN). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.33 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.52-7.63 (m, 3H), 7.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.56-5.64 (m, 1H), 4.82 (bs, 1H), 4.03-4.07 (m, 2H), 3.95-3.99 (m, 2H), 2.82 (bs, 2H), 2.62-2.68 (m, 5H), 2.44 (s, 3H), 1.94-2.10 (m, 4H). LCMS: 614.3 [M+H].

Ejemplo 110

1-(4-(4-amino-1-(1-metilazetidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea

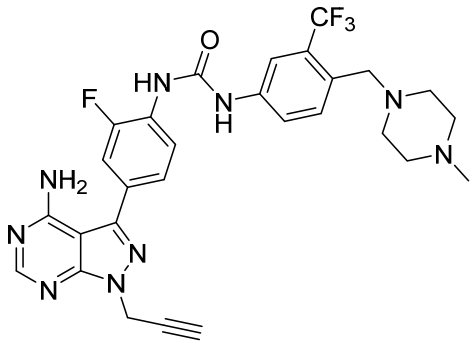


El compuesto del título se preparó mediante un

procedimiento similar al descrito para el ejemplo 100, a partir de 3-yodo-1-(1-metilazetidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (A26, 0.130 g, 0.394 mmol) y 1-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea (paso 1 del ejemplo 100, 0.211 g, 0.394 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.02 g, 8.3 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.44 (bs, 1H), 8.82 (bs, 1H), 8.36 (bs, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.65-7.68 (m, 1H), 7.47-7.57 (m, 3H), 7.10 (bs, 2H), 5.38 (bs, 1H), 3.80 (bs, 2H), 3.55-3.58 (m, 4H), 2.38 (bs, 8H), 2.17 (bs, 6H). LCMS: 613.3 [M+H].

Ejemplo 111

1-(4-(4-amino-1-(prop-2-in-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea

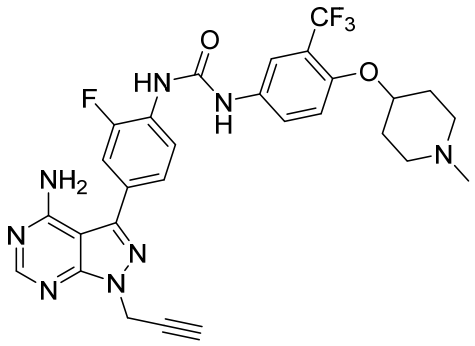


El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-1-(prop-2-in-1-il)-1H-pirazolo[3,4-

d]pirimidin-3-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C20, 0.061 g, 0.152 mmol) y 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina (D6, 0.041 g, 0.152 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.023 g, 34 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.36 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.65-7.67 (m, 1H), 7.51-7.57 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.85 (s, 1H), 2.70 (bs, 4H), 2.59 (bs, 4H), 2.44 (s, 3H). LCMS: 582.1 [M+H].

Ejemplo 112

1-(4-(4-amino-1-(prop-2-in-1-il)-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea

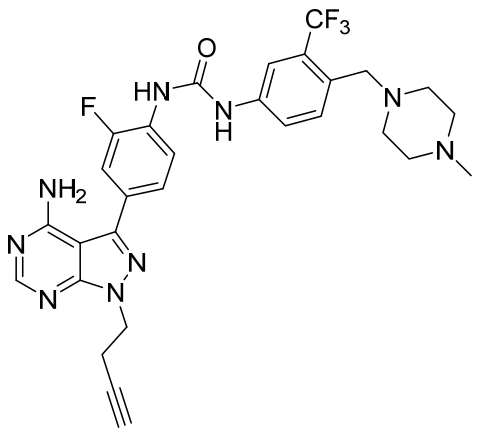


El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-1-(prop-2-in-1-il)-1H-pirazolo[*3,4-d*]pirimidin-3-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C20, 0.061 g, 0.152 mmol) y 4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)-3-(trifluorometil)anilina (D12, 0.042 g, 0.152 mmol), y se

obtuvo como un sólido blanquecino (0.024 g, 27 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.31-8.36 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.50-7.62 (m, 3H), 7.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.62 (s, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.71 (bs, 2H), 2.50 (bs, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.93-2.06 (m, 4H). LCMS: 583.2 [M+H].

Ejemplo 113

1-(4-(4-amino-1-(but-3-in-1-il)-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea

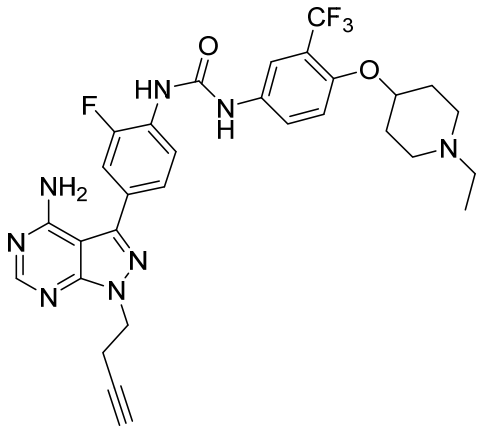


El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-1-(but-3-in-1-il)-1H-pirazolo[*3,4-d*]pirimidin-3-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C21, 0.07 g, 0.180 mmol) y 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina (D6, 0.049 g, 0.180 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.025 g, 23 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.45 (s, 1H), 8.82

(s, 1H), 8.35 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.46-7.57 (m, 3H), 7.02 (bs, 2H), 4.45-4.48 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.78-2.82 (m, 3H), 2.33-2.38 (m, 8H), 2.18 (s, 3H). LCMS: 596.2 [M+H].

Ejemplo 114

1-(4-(4-amino-1-(but-3-in-1-il)-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((1-etilpiperidin-4-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea

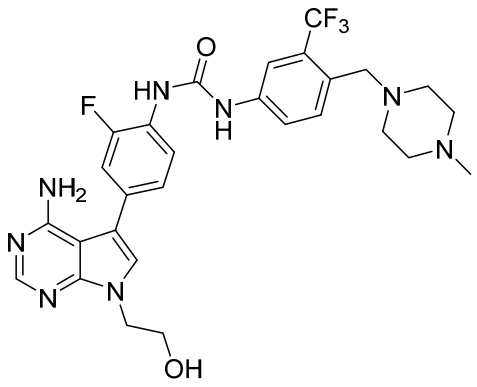


El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de (4-(4-amino-1-(but-3-in-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-fluorofenil)carbamato de fenilo (C21, 0.076 g, 0.183 mmol) y 4-((1-etilpiperidin-4-il)oxi)-3-(trifluorometil)anilina (D56, 0.053 g, 0.183 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.023 g, 21 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.21 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.34 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.45-7.54 (m, 3H), 7.27-7.29 (m, 1H), 7.02 (bs,

2H), 4.45-4.56 (m, 3H), 2.78-2.82 (m, 3H), 2.60-2.67 (m, 2H), 2.27-2.36 (m, 4H), 1.90-1.93 (m, 2H), 1.66-1.68 (m, 2H), 1.00 (t, *J* = 6.80 Hz, 3H). LCMS: 611.2 [M+H].

Ejemplo 115

1-(4-(4-amino-7-(2-hidroxietil)-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general para la formación de urea (Método A), a partir de 2-(4-amino-5-(4-amino-3-fluorofenil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)etan-1-ol (B25, 0.109 g, 0.379 mmol) y (4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)carbamato de fenilo (C1, 0.149 g, 0.379 mmol), y se obtuvo como un sólido blanquecino (0.007 mg, 3.4 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.14-8.18 (m, 2H), 7.92 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.64-7.71 (m, 2H), 7.28-7.33 (m, 3H), 4.31-4.34 (m, 2H), 3.93 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.88 (bs, 4H), 2.64 (bs, 4H), 2.58 (s, 3H); LCMS:

587.3 [M+H].

Ejemplo Biológico 1

Ensayo Enzimático de NEK7

El sustrato de caseína (de leche bovina, mezcla hidrolizada y parcialmente desfosforilada de caseínas α, β y κ, obtenida de Sigma Aldrich, catálogo # C4765, diluida en agua destilada a una concentración final de 1 mg/mL, concentración de ensayo 20 µM) y Nek7 humana recombinante de longitud completa (expresada por baculovirus en células de insecto Sf9 usando una etiqueta GST N-terminal, obtenida de SignalChem, catálogo # N09-10G, 0.1 µg/µL, concentración de ensayo 70 nM) se mezclaron en amortiguador de ensayo (Hepes 20 mM pH 7.5, $MgCl_2$ 10 mM, EGTA 1 mM, 0.02 % Brij35, 0.02 mg/ml BSA, $NB3VO_4$ 0.1 mM, DTT 2 mM, DMSO al 1 %). Los compuestos de interés (en DMSO, dilución en serie de 3 veces de 10 µM a 0.5 nM) o control (DMSO al 1 %) se dispensaron en la mezcla de reacción de cinasa mediante tecnología acústica (Echo550; intervalo de nanolitros). Después de la incubación a temperatura ambiente durante 20 minutos, la reacción de la cinasa se inició mediante la adición de [^{32}P]-ATP (actividad específica 10 µCi/µl) y la mezcla se incubó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción luego se detuvo manchando la mezcla de reacción en tiras de papel de fosfocelulosa P81. Después del lavado, se midió la radiactividad del papel P81 y los datos de actividad de

cinasa se expresaron como el porcentaje de actividad de cinasa restante en las muestras de prueba en comparación con las reacciones del vehículo (dimetilsulfóxido). Los valores de IC_{50} y los ajustes de curva se obtuvieron usando Prism (software GraphPad).

Ejemplo Biológico 2

Ensayo de Liberación de IL-1B

Se colocaron aproximadamente 1.5 millones de células THP-1 en cada pocillo de una placa TC de 6 pocillos y se incubaron con PMA 40 nM en RPMI (FBS al 10 %, Penstrep al 1 %) durante 24 horas. Luego, el medio se removió y las células se dejaron reposar en RPMI (FBS al 10 %, Penstrep al 1 %) durante 24 horas, después de lo cual el medio se removió y las células se pretrataron durante 2 horas con diversas concentraciones de compuestos de interés (habitualmente dilución triple en serie en RPMI + FBS al 5 %, concentraciones que varían de 1 µM a 0.5 nM) en RPMI (FBS al 5 %). El medio se removió de nuevo y las células se incubaron con 250 ng/mL de LPS y compuestos de interés (concentraciones como las anteriores) en RMPI (5 % de FBS) durante 2 horas. El medio se removió por última vez y las células se incubaron con 20 µM de nigericina y compuestos de interés (concentraciones como las anteriores) en Opti-MEM durante 30 minutos. Luego se recolectó el medio celular y se determinó la cantidad de IL-1β escindida usando un instrumento JESS (Protein Simple) y protocolos estándar.

El anticuerpo Il-1β escindido se obtuvo de Cell Signaling (catálogo # 83186S) y se usó a una dilución 1:20 en el diluyente de anticuerpo 2. Se usó el anticuerpo secundario Protein Simple 1× anti-HRP de conejo junto con Protein Simple luminol y peróxido para la detección quimioluminiscente. El tiempo de incubación del anticuerpo primario se incrementó de 30 minutos a 60 minutos.

Ejemplo biológico 3

Ensayos bioquímicos de compuestos representativos

Los compuestos representativos se probaron para determinar la actividad inhibidora contra la liberación de NEK7 e IL-1β de acuerdo con los procesos descritos anteriormente. Los resultados se dan en la tabla a continuación.

***Tabla 2*: Actividad de Compuestos Representativos de la Estructura (I)**

Compuesto	Nek7 IC_{50} (nM)	Liberación de IL-1β IC_{50} (nM)	Compuesto	Nek7 IC_{50} (nM)	Liberación de IL-1β IC_{50} (nM)
I-1	*	-	I-2	*	-
I-3	**	**	I-4	***	-
I-5	***	-	I-6	*	*
I-7	*	-	I-8	***	-
I-9	***	-	I-10	***	***
I-11	*	-	I-12	****	-

Compuesto	Nek7 IC_{50} (nM)	Liberación de IL-1β IC_{50} (nM)	Compuesto	Nek7 IC_{50} (nM)	Liberación de IL-1β IC_{50} (nM)
I-13	-	-	I-14	****	-
I-15	****	****	I-16	*	*
I-17	-	-	I-18	****	****
I-19	***	-	I-20	****	****
I-21	****	*	I-22	***	-
I-23	*	-	I-24	****	****
I-25	***	-	I-26	*	-
I-27	-	-	I-28	****	****
I-29	****	****	I-30	***	-
I-31	****	****	I-32	**	**
I-33	*	-	I-34	****	****
I-35	***	-	I-36	***	-
I-37	***	-	I-38	*	-
I-39	*	-	I-40	***	**
I-41	****	-	I-42	****	****
I-43	****	***	I-44	****	-
I-45	****	****	I-46	**	-
I-47	****	****	I-48	*	-
I-49	***	***	I-50	****	****
I-51	***	***	I-52	**	-
I-53	*	-	I-54	*	-

Compuesto	Nek7 IC_{50} (nM)	Liberación de IL-1β IC_{50} (nM)	Compuesto	Nek7 IC_{50} (nM)	Liberación de IL-1β IC_{50} (nM)
I-55	****	-	I-56	*	-
I-57	*	-	I-58	*	-
I-59	*	-	I-60	*	-
I-61	*	*	I-62	***	-
I-63	****	****	I-64	****	-
I-65	**	-	I-66	****	**
I-67	***	-	I-68	***	***
I-69	****	-	I-70	***	-
I-71	****	-	I-72	****	***
I-73	**	-	I-74	***	-
I-75	***	*	I-76	****	***
I-77	****	****	I-78	***	***
I-79	****	***	I-80	***	*
I-81	****	****	I-82	***	**
I-83	***	***	I-84	****	****
I-85	*	-	I-86	***	-
I-87	****	*	I-88	****	-
I-89	***	-	I-90	****	****
I-91	***	-	I-92	***	-
I-93	****	-	I-94	****	***
I-95	**	-	I-96	***	-

Compuesto	Nek7 IC_{50} (nM)	Liberación de IL-1β IC_{50} (nM)	Compuesto	Nek7 IC_{50} (nM)	Liberación de IL-1β IC_{50} (nM)
I-97	**	-	I-98	**	*
I-99	****	***	I-100	****	*
I-101	****	***	I-102	****	***
I-103	****	-	I-104	****	-
I-105	****	-	I-106	****	-
I-107	-	-	I-108	-	-
I-109	-	-	I-110	-	-
I-111	-	-	I-112	-	-
I-113	-	-	I-114	-	-
I-115	-	-	I-116	-	-
I-117	-	-	I-118	-	-

Para la actividad Nek 7 IC_{50} en la tabla 2:

* representa un valor superior a 2,000 nM

** representa un valor entre 500 y 2,000 nM

*** representa un valor entre 100 y 500 nM

**** representa un valor inferior a 100 nM

- denota que no se determinó un valor

Para la actividad de liberación de IL-1β IC_{50} en la Tabla 2:

* representa un valor superior a 1,000 nM

** representa un valor entre 250 y 1,000 nM

*** representa un valor entre 50 nM y 250 nM

**** representa un valor inferior a 50 nM

- denota que no se determinó un valor

Las diversas modalidades descritas anteriormente se pueden combinar para proporcionar modalidades adicionales. Todas las patentes de los Estados Unidos, publicaciones de solicitudes de patentes de los Estados Unidos, solicitudes de patentes de los Estados Unidos, patentes extranjeras, solicitudes de patentes extranjeras y publicaciones no relacionadas con patentes a las que se hace referencia en esta descripción y/o que se listan en la Hoja de Datos de la Solicitud, que incluyen, pero no se limitan a, la Solicitud Provisional con Serie Núm. 63/170,708 presentada el 5 de abril de 2021 y la Solicitud Provisional con Serie Núm. 63/185,282 presentada el 6 de mayo de 2021, se incorporan en la presente por referencia, en su totalidad. Los aspectos de las modalidades se pueden modificar, si es necesario, para emplear conceptos de las diversas patentes, solicitudes y publicaciones para proporcionar aun modalidades adicionales.

Estos y otros cambios se pueden realizar a las modalidades a la luz de la descripción detallada anterior. En general, en las siguientes reivindicaciones, los términos usados no deben interpretarse para limitar las reivindicaciones a las modalidades específicas descritas en la descripción y las reivindicaciones, sino que deben interpretarse para incluir todas las modalidades posibles

junto con el alcance completo de los equivalentes a los que tienen derecho estas reivindicaciones. Por consiguiente, las reivindicaciones no están limitadas por la descripción.

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por el solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro a partir de la presente descripción de la invención.