

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 977 557**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.06.2017 PCT/KR2017/006980**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.01.2018 WO18004306**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.06.2017 E 17820582 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2024 EP 3478687**

54 Título: **Derivados de pirazolopirimidina como inhibidores de cinasas**

30 Prioridad:

30.06.2016 KR 20160083050

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

26.08.2024

73 Titular/es:

**DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD.
(100.0%)
35-14, Jeyakgongdan 4-gil, Hyangnam-eup
Hwaseong-si, Gyeonnggi-do 18623, KR**

72 Inventor/es:

**KIM, IN WOO;
HAN, MI RYEONG;
YOO, JAKYUNG;
OH, YUN JU;
KIM, JI DUCK;
KIM, NAM YOUNG;
JUN, SUN AH;
LEE, JUN HEE y
PARK, JOON SEOK**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 977 557 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de pirazolopirimidina como inhibidores de cinasas

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un derivado de pirazolopirimidina que tiene actividad inhibidora de cinasas, a un proceso para preparar el mismo y uso del mismo.

Antecedentes de la técnica

10 La proteína cinasa es una enzima que cataliza la fosforilación de residuos específicos de otras proteínas y desempeña una función importante en las vías de transducción de señales que transducen las señales extracelulares al núcleo. Además, está implicado en diversas enfermedades *in vivo*. En la aparición o el desarrollo de una enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmunitaria, enfermedad proliferativa o enfermedad hiperproliferativa y/o enfermedad mediada por el sistema inmunitario, hay diversas pruebas de que las células T (o linfocitos T) y las células B (o linfocitos B) desempeñan una función importante.

15 La cinasa Janus (en lo sucesivo denominada "JAK") es una proteína tirosina cinasa citoplasmática que desempeña funciones fundamentales en la regulación de la función celular en el sistema linfohematopoyético. Se sabe que las citocinas desempeñan una función importante en la regulación de la inflamación, la inmunidad y la función celular normal, y la JAK activa las proteínas STAT (transductores de señales y activadores de la transcripción) a través de la fosforilación de la tirosina para proporcionar vías de señalización rápidas a las citocinas. Se sabe que la señalización de JAK/STAT está asociada con alergias, asma, enfermedades autoinmunitarias (por ejemplo, rechazo de trasplantes, artritis reumatoide, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, etc.), cánceres sólidos, cánceres hemáticos (por ejemplo, leucemia, linfoma, etc.).

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

25 Se encontró que la expresión de JAK1, JAK2 y TYK2 estaba ampliamente distribuida, mientras que la expresión de JAK3 estaba restringida a los linfocitos y está asociada con la señalización de las cadenas gamma comunes, miembros de los receptores de IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21, particularmente la cadena gamma común de la familia de IL-2. Tan pronto como la citocina se une, el receptor atrae a las cercanías la JAK3 adyacente, lo que induce la autofosforilación del extremo C de la cadena β . Como resultado, provoca la activación de la proteína STAT, que es una etapa importante para retransmitir la señal al núcleo. La JAK3 controla las vías de señalización de varias citocinas a través de este proceso. Esto convierte a la JAK3 en una diana atractiva para inmunosupresión.

30 Los linfocitos B desempeñan una función importante en el desarrollo de enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias. Los agentes terapéuticos basados en proteínas que reducen los linfocitos B, por ejemplo, Rituxan, son eficaces en las enfermedades inflamatorias inducidas por autoanticuerpos, tales como la artritis reumatoide. Por tanto, los inhibidores de proteína cinasas que desempeñan una función en la activación de los linfocitos B son agentes terapéuticos útiles para el tratamiento de enfermedades mediadas por linfocitos B, por ejemplo, para la producción de autoanticuerpos.

35 La transducción de señales a través del receptor de linfocitos B (BCR) regula varias respuestas de linfocitos B, incluyendo la proliferación y la diferenciación en células maduras productoras de anticuerpos. El BCR es un elemento regulador importante de la actividad de los linfocitos B, y la transducción anómala de señales puede provocar la formación de autoanticuerpos patógenos que dan lugar a una pluralidad de enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias y a la proliferación desregulada de linfocitos B.

40 La tirosina cinasa de Bruton (en lo sucesivo denominada "BTK") es un regulador importante del desarrollo, activación, señalización y supervivencia de los linfocitos B. La BTK está implicada en las vías de transducción de señales iniciadas por la unión de varios ligandos extracelulares a sus receptores de superficie celular. Tras la fijación del receptor de antígenos de los linfocitos B (BCR), la actividad de BTK mediante la acción coincidente de las proteína tirosina cinasas Lyn y Syk es necesaria para la inducción de la movilización del calcio mediada por la fosfolipasa C- γ 2. Por lo tanto, la inhibición de BTK puede ser una estrategia terapéutica útil para bloquear el proceso de aparición de enfermedades mediadas por linfocitos B.

45 Como se menciona anteriormente, la cinasa Janus y las cinasas basadas en TEC desempeñan una función importante en la activación de linfocitos T y/o linfocitos B implicados en el desarrollo de enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades proliferativas o hiperproliferativas y enfermedades mediadas por el sistema inmunitario. Por lo tanto, el desarrollo de sustancias que inhiban eficazmente estas enfermedades puede ser
55 útil como agente terapéutico relacionado. Ejemplos específicos de las enfermedades que pueden tratarse y prevenirse

incluyen cáncer, rechazo de trasplante, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, artritis psoriásica, psoriasis, asma, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, eccema, diabetes de tipo I, complicaciones diabéticas, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, trastorno tiroideo autoinmunitario, depilación sistémica, síndrome de Sjogren y similares.

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

10 El documento CN105732637A describe derivados de pirazolpirimidina que tienen una actividad inhibidora de proteína cinasas (JAK1, JAK2, JAK3, BTK, EGFR o EGFR T790M) para tratar enfermedades autoinmunitarias o proliferativas.

El documento WO2015/083028A1 describe derivados de pirimidinilo que tienen una actividad inhibidora de JAK.

Zhou W. *et al.* Discovery of selective irreversible inhibitor for EGFR-T790M, Bioorg. Med. Chem. Lett., vol. 21, n.º 2 (2011) páginas 638-643 describe inhibidores de JAK3 que son derivados de pirimidina.

15 El documento US2016/002243A1 describe inhibidores de BTK, siendo dichos inhibidores derivados de pirazolpirimidina.

El documento WO2009/131687A2 describe inhibidores de JAK3, siendo dichos inhibidores derivados de pirazolpirimidina que contienen un resto ciclohexilo.

20 Por lo tanto, los autores de la presente invención han encontrado un nuevo compuesto que tiene una excelente actividad inhibidora como inhibidor de cinasas, completando de ese modo la presente invención. Específicamente, los compuestos de la presente invención muestran afinidad por JAK y/o BTK. Los propios compuestos que pertenecen a la presente invención tienen principalmente una actividad inhibidora de cinasas, pero no excluyen la posibilidad de presentar acción farmacológica como agente eficaz mediante un entorno corporal especial o subproductos del proceso metabólico, tras su absorción en el cuerpo.

25 Descripción detallada de la invención

Problema técnico

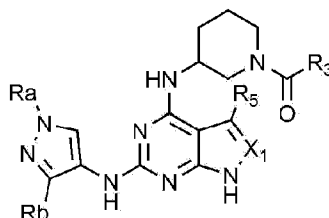
Un objetivo de la presente invención es proporcionar un derivado de pirazolpirimidina que tenga actividad inhibidora de cinasas, y un proceso para preparar el mismo.

30 Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprenda el derivado de pirazolpirimidina como ingrediente activo.

Solución técnica

Para conseguir los objetivos anteriores, la presente invención proporciona un compuesto representado por la siguiente fórmula química 1-3:

[Fórmula química 1-3]



35 en la fórmula química 1-3,

X₁ es CH o N,

Ra es bencilo no sustituido o sustituido con alcoxi C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ no sustituido o sustituido con morfolino, -N(alquilo C₁₋₄)₂, alcoxi C₁₋₄, ciano o -CONH(alquilo C₁₋₄); haloalquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; o tetrahidropiranilo,

40 Rb es hidrógeno o alquilo C₁₋₄,

R₃ es alquenilo C₂₋₄ no sustituido o sustituido con ciano o -N(alquilo C₁₋₄)₂; o alquinilo C₂₋₄, y

R₅ es hidrógeno o halógeno.

Ejemplos representativos de los compuestos representados por la fórmula química 1-3 son los siguientes:

- 14) (R)-1-(3-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 15) (R)-1-(3-(2-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 5 16) (R)-1-(3-(2-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 17) (R)-1-(3-(2-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 10 18) (R)-1-(3-(2-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 19) (R)-1-(3-(2-(1-(2-dietilamino)etil)-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 20) (R)-1-(3-(2-(1-(3-metoxibencil)-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 15 21) (R)-1-(3-(2-(1-etil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 22) (R)-1-(3-(2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 24) (R)-2-(4-(4-(1-acriloilpiperidin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida,
- 20 25) (R)-1-(3-(2-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)but-2-in-1-ona,
- 31) (R)-1-(3-(6-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 32) (R)-1-(3-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 25 33) (R)-1-(3-(6-(1-etil-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 34) (R)-1-(3-(6-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 35) (R)-2-(4-(4-(1-acriloilpiperidin-3-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida,
- 30 37) (R)-1-(3-(5-cloro-2-(1-etil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 38) (R)-1-(3-(5-cloro-2-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 35 39) (R)-1-(3-(5-cloro-2-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 40) (R)-1-(3-(5-cloro-2-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 41) (R)-1-(3-(5-cloro-2-(1-(3-metoxibencil)-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 40 44) (R)-1-(3-(3-cloro-6-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 45) (R)-1-(3-(3-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 45 46) (R)-1-(3-(3-cloro-6-(1-etil-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

- 47) (R)-2-(4-(4-(1-acriloilpiperidin-3-ilamino)-3-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida,
- 48) (R)-1-(3-(3-cloro-6-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 5 49) (R)-1-(3-(3-cloro-6-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 50) (R)-1-(3-(3-cloro-6-(1-isopropil-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 10 51) (R)-1-(3-(3-cloro-6-(1-propil-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 52) (R)-2-(4-(4-(1-acriloilpiperidin-3-ilamino)-3-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino)-1H-pirazol-1-il)acetoneitrilo,
- 53) (R)-1-(3-(6-(1-*terc*-butil-1H-pirazol-4-ilamino)-3-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-ona,
- 15 54) (R)-1-(3-(3-cloro-6-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 55) (R)-1-(3-(3-cloro-6-(1-isobutil-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 20 56) (R)-1-(3-(3-cloro-6-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 57) (R)-1-(3-(3-cloro-6-(1-(2-(diethylamino)etil)-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 58) (R)-1-(3-(3-cloro-6-(1-(3-metoxibencil)-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 25 60) (R)-2-(4-((4-((1-acriloilpiperidin-3-il)amino)-5-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida,
- 62) (R)-1-(3-((5-cloro-2-((1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 30 63) (R)-1-(3-((5-cloro-2-((1-isobutil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 64) (R)-1-(3-((3-cloro-6-((1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 65) (R)-1-(3-((6-((1-isobutil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
- 35 66) (R)-1-(3-((6-((1-*terc*-butil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 67) (R)-1-(3-((6-((1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 40 69) (R)-1-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 70) (R)-1-(3-((2-((1-(*terc*-butil)-1H-pirazol-4-il)amino)-5-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-ona,
- 71) (R)-1-(3-((6-((1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 45 72) (R)-1-(3-((6-((1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

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

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

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

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

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

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

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

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

Además, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de sales, especialmente sales farmacéuticamente aceptables. Como sales, las sales comúnmente usadas en la técnica, tales como las sales de adición de ácido formadas por ácidos libres farmacéuticamente aceptables, pueden usarse sin limitación. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en la presente memoria, se refiere a cualquier sal de adición orgánica o inorgánica del compuesto representado por la fórmula química 1-3, cuya concentración es relativamente atóxica e inofensiva para un paciente y se activa eficazmente y cuyos efectos secundarios no degradan la eficacia beneficiosa de los compuestos anteriores.

Las sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse mediante métodos convencionales usando ácidos inorgánicos u orgánicos. Por ejemplo, la sal farmacéuticamente aceptable puede prepararse disolviendo el compuesto representado por la fórmula química 1-3 en un disolvente orgánico miscible en agua, por ejemplo, acetona, metanol, etanol o acetonitrilo, seguido de la adición de un ácido orgánico o un ácido inorgánico, y filtrando y secando los cristales precipitados. Como alternativa, puede prepararse retirando un disolvente o una cantidad excesiva de ácido de la mezcla de reacción con ácido añadido a presión reducida, seguido del secado del residuo, o añadiendo un disolvente orgánico diferente y filtrando después la sal precipitada. En este momento, las sales preferidas pueden incluir sales derivadas de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido acético, ácido glicólico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido fumárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido palmítico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido benzoico, ácido hidroxibenzoico, ácido fenilacético, ácido cinámico, ácido salicílico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico o ácido toluenosulfónico, y similares.

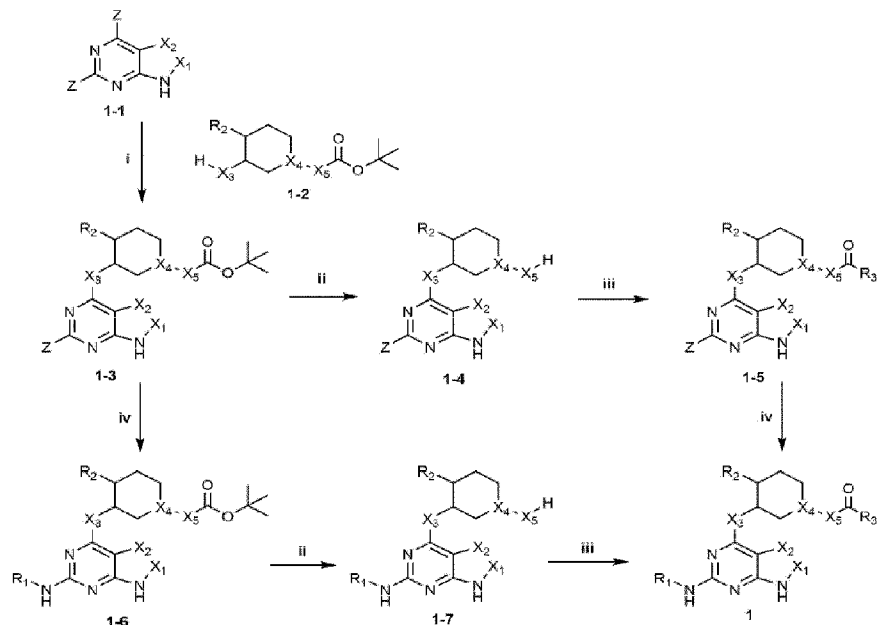
Una sal o solvato farmacéuticamente inaceptable del compuesto de fórmula química 1-3 puede usarse como intermedio cuando se prepara el compuesto de fórmula química 1-3, o la sal o el solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

El compuesto de fórmula química 1-3 según la presente invención incluye no solo las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, sino todos los solvatos e hidratos que pueden prepararse a partir de los mismos, e incluye también todos los estereoisómeros posibles. El solvato, el hidrato y el estereoisómero del compuesto de fórmula química 1-3 pueden prepararse y usarse a partir del compuesto de fórmula química 1 usando métodos comunes.

Además, el compuesto de fórmula química 1-3 según la presente invención puede prepararse en forma cristalina o en forma no cristalina, y cuando el compuesto de fórmula química 1-3 se prepara en forma cristalina, puede estar opcionalmente hidratado o solvatado. En la presente invención, el compuesto de fórmula química 1-3 puede no solo incluir un hidrato estequiométrico, sino incluir un compuesto que contiene diversas cantidades de agua. El solvato del compuesto de fórmula química 1-3 según la presente invención incluye tanto solvatos estequiométricos como solvatos no estequiométricos.

El compuesto representado por la fórmula química 1-3 puede producirse a través del esquema de reacción 1 a continuación.

[Esquema de reacción 1]



- 5 (en el esquema de reacción 1, X₁ a X₃ y R₁ a R₃ son como se definen anteriormente y, cuando X₄ es N, X₅ es un enlace y, cuando X₄ es CH, X₅ es NH y Z es halógeno. Preferiblemente, Z es cloro)

La etapa i es una etapa de preparación de un compuesto representado por la fórmula química 1-3 haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula química 1-1, con un compuesto representado por la fórmula química 1-2.

- 10 La reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de N,N-diisopropiletilamina a temperatura ambiente hasta alta temperatura, y el disolvente es preferiblemente etanol.

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

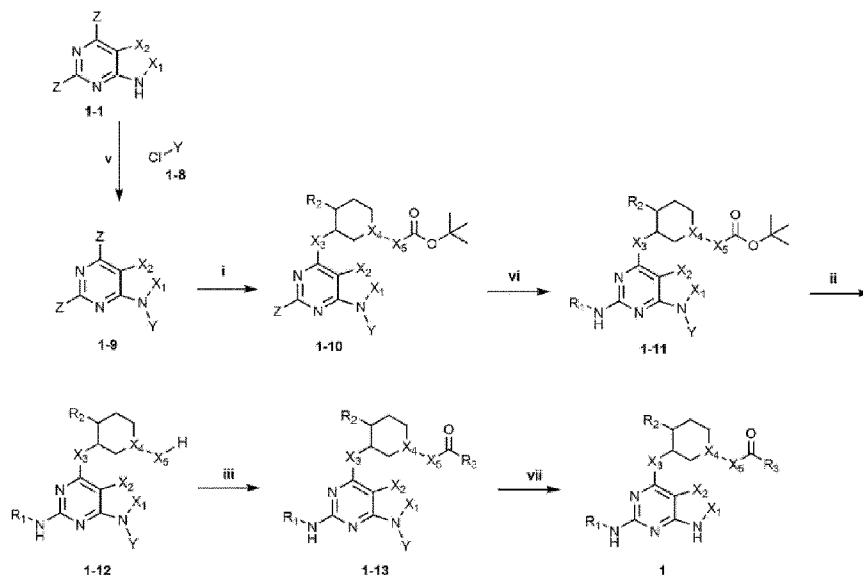
- 15 La etapa iii es una etapa de preparación de un compuesto representado por la fórmula química 1-5 haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula química 1-4 con cloruro de R₃-acilo. La reacción se lleva a cabo preferiblemente de -20 °C a 0 °C en condiciones de trietilamina o hidrogenocarbonato de sodio. Además, el disolvente es preferiblemente diclorometano o una solución mixta de tetrahidrofurano y agua. Como alternativa, la etapa iii se puede llevar a cabo haciendo reaccionar un ácido R₃-carboxílico en lugar de un cloruro de R₃-acilo. En este caso, la
20 la reacción se lleva a cabo preferiblemente en condiciones de N,N-diisopropiletilamina, hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio a temperatura ambiente, y el disolvente es preferiblemente tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida.

- 25 La etapa iv es una etapa de preparación de un compuesto representado por la fórmula química 1 haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula química 1-5 con R₁-NH₂. La reacción se lleva a cabo preferiblemente a alta temperatura en condiciones de ácido trifluoroacético, y el disolvente es preferiblemente 2-butanol.

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

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

[Esquema de reacción 2]



- 5 (en el esquema de reacción 2, X₁ a X₃ y R₁ a R₃ son como se definen anteriormente y, cuando X₄ es N, X₅ es un enlace y, cuando X₄ es CH, X₅ es NH. Y es 4-metilbencilsulfonilo o 2-(trimetilsilil)etoximetilo, Z es halógeno y, preferiblemente, Z es cloro)

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

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

20 La etapa vi es una etapa de preparación de un compuesto representado por la fórmula química 1-11 haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula química 1-10 con R₁-NH₂. La reacción se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura de 100 °C a 120 °C en condiciones de un ligando, un catalizador de paladio y una base, y el disolvente es preferiblemente 1,4-dioxano.

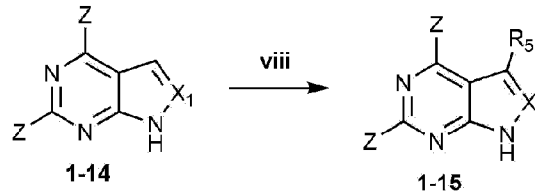
La etapa ii es una etapa para preparar un compuesto representado por la fórmula química 1-12 a partir del compuesto representado por la fórmula química 1-11, que es igual que la etapa ii del esquema de reacción 1 excepto por los reactantes.

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

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

30 Además, la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto representado por la siguiente fórmula química 1-15 como se muestra en el siguiente esquema de reacción 3 cuando X₂ es CR₅ y R₅ es halógeno. El compuesto representado por la fórmula química 1-15 puede usarse como el compuesto representado por la fórmula química 1-1 en los esquemas de reacción 1 y 2.

[Esquema de reacción 3]



(en el esquema de reacción 3, X₁ y R₅ son como se definieron previamente, y Z es halógeno. Preferiblemente, Z es cloro)

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

Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para prevenir o tratar enfermedades que están asociadas con acciones inhibitoras de cinasa, que comprende el compuesto representado por la fórmula química 1-3, o una sal, hidrato, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo.

En este caso, las enfermedades que están asociadas con acciones inhibitoras de cinasa incluyen enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades proliferativas o enfermedades hiperproliferativas y enfermedades mediadas por el sistema inmunitario.

Como se usa en la presente memoria, el término "prevención" se refiere a cualquier acto para retardar o inhibir la aparición, propagación o recidiva de las enfermedades mencionadas anteriormente mediante la administración de la composición de la presente invención, y "tratamiento" se refiere a cualquier acto para mejorar o cambiar los síntomas de las enfermedades anteriores para una mejora, mediante la administración de la composición de la presente invención.

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

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

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

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

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

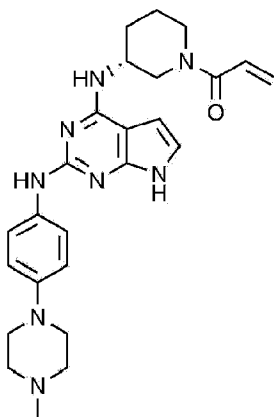
La composición farmacéutica según la presente invención puede administrarse a mamíferos tales como una rata, un ratón, un animal doméstico, un ser humano, por diversas vías. La administración se puede llevar a cabo a través de todos los métodos posibles, por ejemplo, oral, rectal, inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraendometrial o intracerebroventricular.

Efectos ventajosos

El compuesto representado por la fórmula química 1-3F según la presente invención o una sal, hidrato, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable del mismo puede usarse de manera útil para la prevención o el tratamiento de enfermedades que están asociadas con acciones inhibitoras de cinasa.

5 Descripción detallada de las realizaciones

A continuación, la presente invención se describirá con más detalle mediante ejemplos, en referencia a los compuestos 14-22, 24, 25, 31-35, 37-41, 44-58, 60, 62-67, 69-74, 82, 90, 91, 95, 144, 145, no formando parte de la invención los demás compuestos.

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

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

15 Después de que se disolviera 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (500,0 mg, 2,7 mmol) en etanol (10 ml), se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (695,0 μ l, 4,0 mmol) y (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (639,3 mg, 4,0 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción a 110 °C durante 12 horas, la capa orgánica se aisló, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo se aisló mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (900,0 mg, rendimiento: 98,0 %).

20 RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,06 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,24-4,20 (m, 1H), 3,84-3,82 (m, 1H), 3,80-3,30 (m, 3H), 2,01-1,90 (m, 1H), 1,80-1,75 (m, 1H), 1,65-1,55 (m, 2H), 1,43 (s, 9H)

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

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

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

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

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

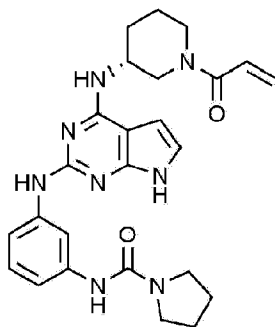
35 RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,02 (s, 1H), 6,92-6,86 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,73-5,68 (m, 1H), 4,60-4,28 (m, 2H), 4,06-4,02 (m, 1H), 3,25-2,96 (m, 2H), 2,14-2,12 (m, 1H), 1,92-1,88 (m, 1H), 1,81-1,78 (m, 1H), 1,67-1,63 (m, 1H)

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

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

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

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



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

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

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

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

Después de que se disolviera 2,4-dicloro-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (500,0 mg, 1,5 mmol) en etanol (10 ml), se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (382,0 μ l, 2,2 mmol) y (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (322,0 mg, 1,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 12 horas y después la capa orgánica se aisló, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo se aisló mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (681,0 mg, rendimiento: 92,0 %).

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

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

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

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

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

Después de que se disolviera N-(3-nitrofenil)pirrolidin-1-carboxamida (13 g, 5,5 mmol) en metanol (30,0 ml), se le añadió níquel Raney en exceso y se reemplazó con gas hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, se filtró a través de celite y el filtrado se concentró para obtener un compuesto del título (1,1 g, rendimiento: 100,0 %).

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

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

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

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,57 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,59-7,55 (m, 1H), 7,22-7,18 (m, 2H), 6,91-6,89 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,72-3,69 (m, 1H), 3,47-3,39 (m, 7H), 2,33 (m, 3H), 1,95-1,90 (m, 6H), 1,69-1,64 (m, 2H), 1,59-1,56 (m, 1H), 1,44-136 (m, 9H)

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

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

RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,38 (s, 1H), 8,02 (d, 2H), 7,47-7,44 (m, 2H), 7,38-7,36 (m, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 6,98-6,86 (m, 3H), 3,69-3,66 (m, 1H), 3,48-3,39 (m, 5H), 2,98-2,94 (m, 1H), 2,82-2,80 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,16-2,14 (m, 1H), 2,06-1,98 (m, 7H), 1,79-1,75 (m, 1H)

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

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

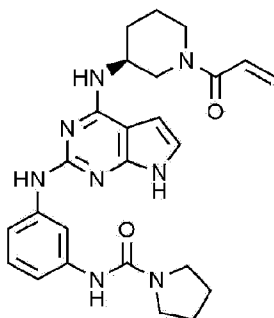
RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,13 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,31-6,99 (m, 5H), 6,85-6,45 (m, 2H), 6,30-5,94 (m, 1H), 6,80-5,32 (m, 1H), 4,30-4,07 (m, 2H), 3,45 (s, 4H), 3,20-3,16 (m, 2H), 3,10-2,70 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,15-2,10 (m, 1H), 1,94 (s, 4H), 1,89-1,87 (m, 1H), 1,75-1,57 (m, 2H)

Etapa 8: Preparación de (*R*)-*N*-(3-((4-(1-aciloilpiperidin-3-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)fenil)pirrolidin-1-carboxamida

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

RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,09 (s, 1H), 7,18-7,12 (m, 3H), 7,10-6,43 (m, 2H), 6,43 (s, 1H), 6,31-6,00 (m, 1H), 5,81-5,41 (m, 1H), 4,21-4,16 (m, 1H), 3,52-3,41 (m, 4H), 3,43-3,17 (m, 2H), 3,19-3,00 (m, 1H), 2,89-2,76 (m, 1H), 2,11-2,07 (m, 1H), 1,93-1,92 (m, 4H), 1,82-1,80 (m, 1H), 1,79-1,59 (m, 2H)

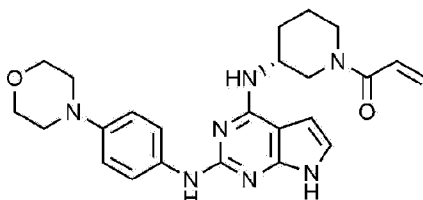
Ejemplo 3: Preparación de (*S*)-*N*-(3-(4-(1-aciloilpiperidin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)fenil)pirrolidin-1-carboxamida



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

- 5 RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,09 (s, 1H), 7,18-7,12 (m, 3H), 7,10-6,43 (m, 2H), 6,43 (s, 1H), 6,31-6,00 (m, 1H), 5,81-5,41 (m, 1H), 4,21-4,16 (m, 1H), 3,52-3,41 (m, 4H), 3,43-3,17 (m, 2H), 3,19-3,00 (m, 1H), 2,89-2,76 (m, 1H), 2,11-2,07 (m, 1H), 1,93-1,92 (m, 4H), 1,82-1,80 (m, 1H), 1,79-1,59 (m, 2H)

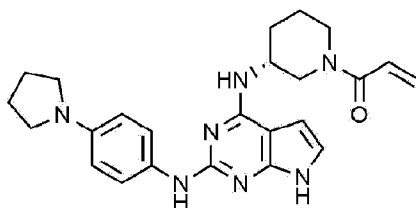
Ejemplo 4: Preparación de (R)-1-(3-(2-(4-morfolinofenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,



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

RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,55-7,50 (m, 2H), 6,90-6,88 (m, 2H), 6,74-6,63 (m, 2H), 6,54 (s, 1H), 6,41-6,02 (m, 1H), 5,80-5,45 (m, 1H), 4,21-4,05 (m, 2H), 3,83-3,81 (m, 4H), 3,05-3,03 (m, 4H), 2,79-2,73 (m, 3H), 2,15-2,10 (m, 1H), 1,94-1,90 (m, 1H), 1,75-1,59 (m, 2H)

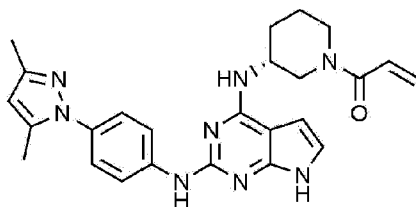
- 15 **Ejemplo 5: Preparación de (R)-1-(3-(2-(4-pirrolidin-1-il)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona**



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

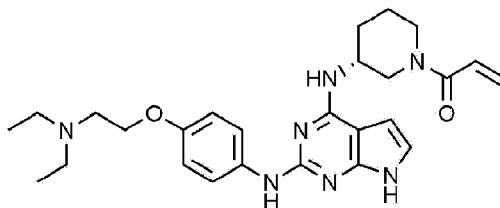
- 20 RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,45-7,36 (m, 2H), 6,85-6,50 (m, 4H), 6,47 (s, 1H), 6,39-6,05 (m, 1H), 5,85-5,54 (m, 1H), 4,21-4,08 (m, 2H), 3,26-3,05 (m, 6H), 2,20-2,13 (m, 1H), 2,00-1,98 (m, 4H), 1,92-1,90 (m, 1H), 1,76-1,58 (m, 3H)

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



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

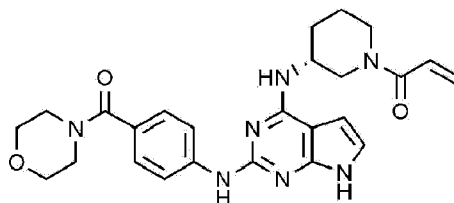
RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,86-7,84 (m, 2H), 7,24-7,23 (m, 2H), 7,04-6,68 (m, 2H), 6,44 (s, 1H), 6,24-6,01 (m, 2H), 5,76-5,50 (m, 1H), 4,35-4,11 (m, 2H), 3,50-2,74 (m, 3H), 2,20 (s, 6H), 2,00-1,92 (m, 1H), 1,87-1,60 (m, 3H)

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

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

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

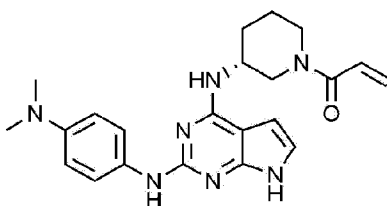
10 **Ejemplo 8: Preparación de (R)-1-(3-(2-(4-(morfolino)metanilo)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona**



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

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

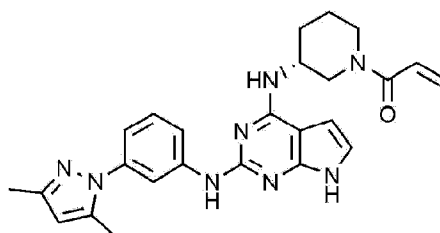
Ejemplo 9: Preparación de (R)-1-(3-(2-(4-(dimetilamino)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



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

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

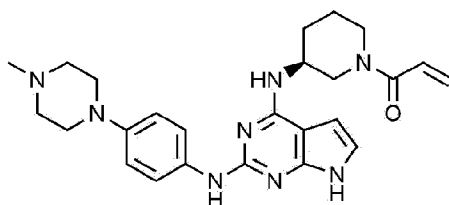
25 **Ejemplo 10: Preparación de (R)-1-(3-(2-(3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona**



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

5 RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,19-8,17 (m, 1H), 7,60-7,50 (m, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 6,90-6,88 (m, 1H), 6,64-6,55 (m, 2H), 6,44-6,42 (m, 1H), 6,23-6,03 (m, 2H), 5,85-5,55 (m, 1H), 4,36-4,00 (m, 2H), 3,67-3,40 (m, 1H), 3,16-3,13 (m, 1H), 2,77-2,74 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,18-2,05 (m, 1H), 1,86-1,48 (m, 3H)

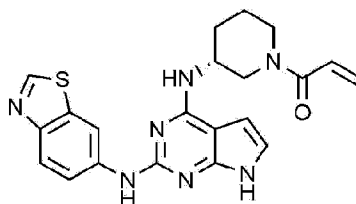
Ejemplo 11: Preparación de (S)-1-(3-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



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

RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,58-7,51 (m, 2H), 6,92-6,86 (m, 2H), 6,50-6,41 (m, 2H), 6,28-6,03 (m, 1H), 5,80-5,46 (m, 1H), 4,20-4,06 (m, 2H), 3,72-3,66 (m, 2H), 3,12 (m, 4H), 2,65 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,15-2,02 (m, 1H), 1,91-1,89 (m, 2H), 1,72-1,59 (m, 2H)

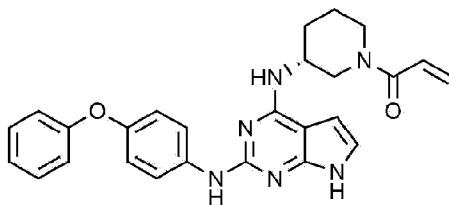
15 **Ejemplo 12: Preparación de (R)-1-(3-(2-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona**



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

20 RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,97 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,62-7,56 (m, 1H), 6,81-6,43 (m, 3H), 6,27-5,93 (m, 1H), 5,80-5,33 (m, 1H), 4,28-4,23 (m, 2H), 3,26-2,74 (m, 3H), 2,20-2,14 (m, 1H), 1,94-1,93 (m, 1H), 1,68-1,63 (m, 2H)

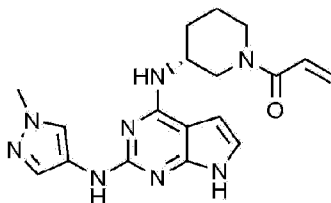
Ejemplo 13: Preparación de (R)-1-(3-(2-(4-fenoxifenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



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

30 RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,37-7,35 (m, 2H), 7,29-7,28 (m, 2H), 7,12-7,10 (m, 2H), 7,03-6,98 (m, 3H), 6,71-6,49 (m, 2H), 6,37-6,10 (m, 1H), 5,70-5,58 (m, 1H), 4,22-4,19 (m, 1H), 3,28-3,25 (m, 1H), 2,89-2,78 (m, 1H), 2,59-2,54 (m, 2H), 2,07-2,05 (m, 1H), 1,85-1,81 (m, 1H), 1,79-1,53 (m, 2H)

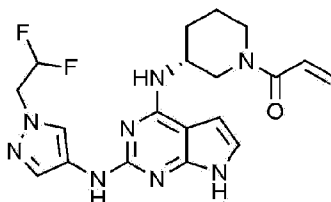
Ejemplo 14: Preparación de (R)-1-(3-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



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

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

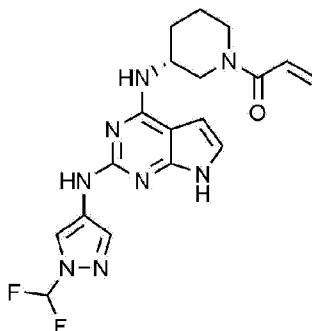
10 **Ejemplo 15: Preparación de (R)-1-(3-(2-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona**



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

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

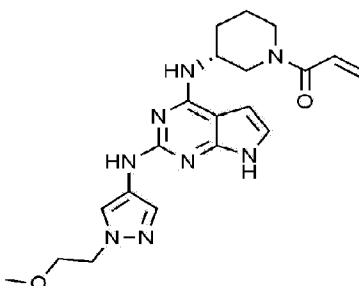
Ejemplo 16: Preparación de (R)-1-(3-(2-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



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

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

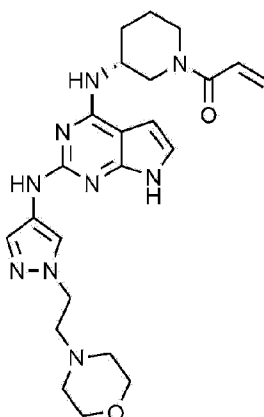
25

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

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

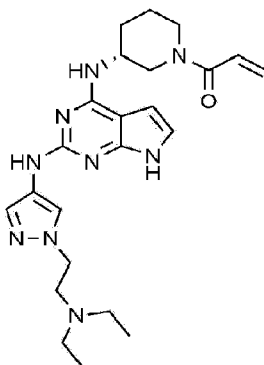
RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,00 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 6,74-6,52 (m, 2H), 6,41 (s, 1H), 6,26-6,06 (m, 1H), 5,78-5,51 (m, 1H), 4,23-4,19 (m, 3H), 4,15-4,10 (m, 1H), 3,71-3,67 (m, 4H), 3,35 (s, 3H), 3,16-3,14 (m, 1H), 2,18-2,17 (m, 1H), 1,96-1,93 (m, 1H), 1,65-1,63 (m, 2H)

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



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

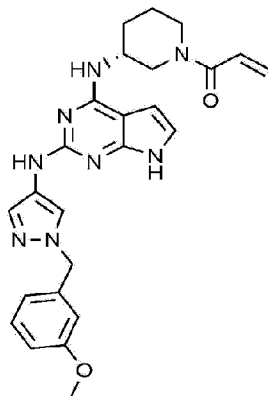
15 RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,98 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 6,73-6,56 (m, 2H), 6,41 (s, 1H), 6,40-6,07 (m, 1H), 5,78-5,51 (m, 1H), 4,23-4,18 (m, 4H), 3,65-3,64 (m, 4H), 3,30-3,16 (m, 1H), 2,78-2,71 (m, 3H), 2,46 (s, 4H), 2,18-2,13 (m, 1H), 1,94-1,92 (m, 1H), 1,62-1,60 (m, 2H)

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

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

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

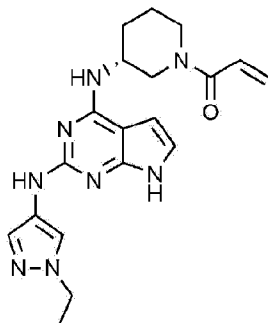
5 **Ejemplo 20: Preparación de (R)-1-(3-(2-(1-(3-metoxibencil)-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona**



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

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

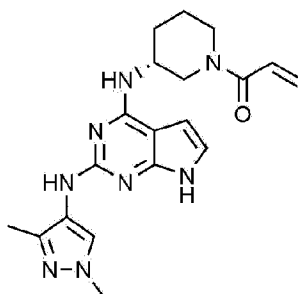
Ejemplo 21: Preparación de (R)-1-(3-(2-(1-etil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



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

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

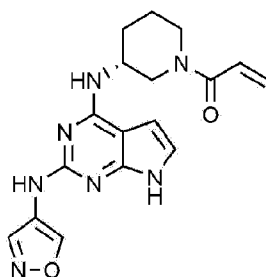
20 **Ejemplo 22: Preparación de (R)-1-(3-(2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona**



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

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

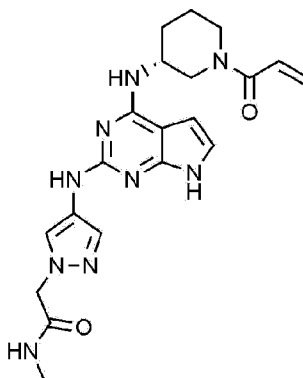
Ejemplo 23: Preparación de (R)-1-(3-(2-(isoxazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



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

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

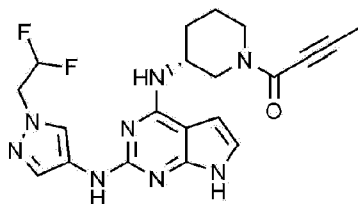
Ejemplo 24: Preparación de (R)-2-(4-(4-(1-acriloilpiperidin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida



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

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

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



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

Después de que se disolviera 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (500,0 mg, 2,7 mmol) en etanol (10 ml), se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (695,0 μl , 4,0 mmol) y (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (639,3 mg, 4,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 110 $^{\circ}\text{C}$ durante 12 horas y la capa orgánica se aisló, se trató con sulfato

de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se aisló mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (900,0 mg, rendimiento: 98 %).

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

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

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

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

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

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

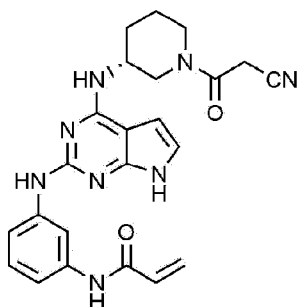
20 RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,03-7,01 (m, 1H), 6,61-6,55 (m, 1H), 4,45-3,83 (m, 3H), 3,65-3,58 (m, 1H), 2,94-2,80 (m, 1H), 2,15-2,09 (m, 1H), 1,92-1,90 (m, 2H), 1,85-1,79 (m, 3H), 1,67-1,58 (m, 1H)

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

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

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

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



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

Después de que se disolviera 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (500,0 mg, 2,7 mmol) en etanol (10 ml), se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (695,0 μl , 4,0 mmol) y (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (639,3 mg, 4,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 12 horas y la capa orgánica se aisló, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo se aisló mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (900,0 mg, rendimiento: 98,0 %).

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

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

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

RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,11 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 4,52-4,49 (m, 1H), 3,66-3,63 (m, 1H), 3,37-3,34 (m, 1H), 3,02-2,90 (m, 2H), 2,19-2,16 (m, 1H), 2,12-2,09 (m, 1H), 1,90-1,77 (m, 2H)

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

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

RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 6,99 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 4,20-4,00 (m, 2H), 3,84-3,62 (m, 1H), 3,48-3,41 (m, 1H), 2,97 (s, 2H), 2,10 (s, 1H), 1,85-1,82 (m, 1H), 1,72-1,70 (m, 1H)

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

- 20 Se disolvió 3-nitroanilina (300,0 mg, 2,2 mmol) en tetrahidrofurano (3,0 ml) al que se le añadió trietilamina (450,0 µl, 3,3 mmol), y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Tras enfriar hasta 0 °C, se añadió cloruro de aciloilo (260,0 µl, 3,3 mmol), seguido de agitación durante 2 horas. La capa orgánica se aisló, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo se aisló mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (365,0 mg, rendimiento: 87,0 %).

- 25 RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,70 (s, 1H), 7,98-7,93 (m, 2H), 7,59-7,55 (m, 1H), 6,45-6,42 (m, 2H), 5,83 (s, 1H)

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

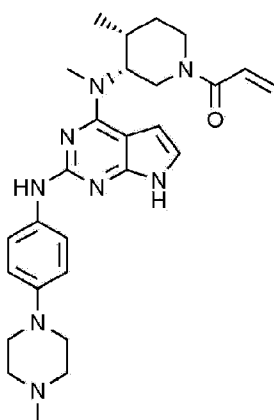
- 30 Se disolvió N-(3-nitrofenil)acrilamida (365,0 mg, 1,9 mmol) en etanol (3,0 ml). Se le añadió cloruro de estaño (857,0 mg, 3,8 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas y después se neutralizó con solución de hidróxido de sodio 1 N. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano y se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

RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,47 (s, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,01 (t, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,45-6,42 (m, 1H), 6,30-6,21 (m, 1H), 5,74-5,72 (m, 1H)

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

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

- 40 RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,22-7,21 (m, 1H), 7,19-7,18 (m, 1H), 7,15-7,14 (m, 1H), 6,97-7,95 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,47-6,42 (m, 2H), 6,37-6,31 (m, 1H), 5,76-5,73 (m, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,59-4,52 (m, 1H), 4,40-4,34 (m, 1H), 3,95-3,87 (m, 1H), 3,44 (s, 2H), 2,81-2,74 (m, 1H), 2,17-2,15 (m, 1H), 2,01-1,96 (m, 1H), 1,85-1,83 (m, 1H), 1,73-1,60 (m, 2H)

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

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

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

RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,12 (d, 2H), 7,76 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 6,68 (d, 1H), 2,43 (s, 3H)

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

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

- 15 RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,18 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,37-7,22 (m, 7H), 6,62 (s, 1H), 3,76-3,51 (m, 2H), 3,49-3,31 (m, 3H), 2,89-2,45 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,35-2,13 (m, 1H), 1,70-1,56 (m, 3H), 0,88 (s, 3H)

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

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

- 25 RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,93 (d, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,31-7,22 (m, 4H), 7,20-7,16 (m, 4H), 6,98 (d, 2H), 6,12 (d, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,32-3,31 (m, 1H), 3,15 (s, 4H), 2,72 (t, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,69 (s, 4H), 2,65 (d, 1H), 2,51 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,20 (s, 1H), 1,85 (s, 1H), 1,56 (s, 1H), 0,89 (d, 3H)

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

- Después de que se disolviera (3R,4R)-4-metil-3-(metil(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg, 0,2 mmol) en metanol (3,0 ml), se le añadió hidróxido de potasio (16 mg, 0,4 mmol). Tras reaccionar a 70 °C durante 12 horas, se retiró el metanol y se añadieron agua y éter dietílico. La capa orgánica se aisló, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo se aisló mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (80,0 mg, rendimiento: 88,0 %).

- 35 RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,58 (d, 2H), 7,32-7,29 (m, 4H), 7,24-7,22 (m, 1H), 6,94 (d, 2H), 6,77 (d, 1H), 6,56 (d, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,33-3,30 (m, 1H), 3,15 (s, 4H), 2,72 (t, 1H), 2,70 (s, 4H), 2,67 (d, 1H), 2,52 (s, 1H), 2,45 (s, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,23 (s, 1H), 1,87 (s, 1H), 1,57 (s, 1H), 0,88 (d, 3H)

- 40

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

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

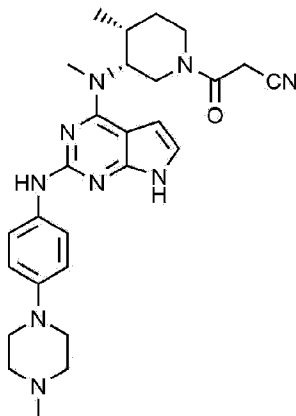
10 RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,71 (d, 2H), 6,94 (d, 2H), 6,93 (d, 1H), 6,47 (d, 1H), 3,37-3,33 (m, 2H), 3,16 (s, 4H), 2,74 (t, 1H), 2,72 (s, 4H), 2,66 (d, 1H), 2,54 (s, 1H), 2,42 (s, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,24 (s, 1H), 1,88 (s, 1H), 0,99 (d, 3H)

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

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

20 RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,16 (d, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,98 (d, 2H), 6,83-6,39 (m, 2H), 6,345-6,19 (m, 1H), 5,77-5,65 (m, 1H), 4,76 (s, 1H), 3,81-3,77 (m, 2H), 3,68-3,63 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,22 (s, 4H), 2,64 (s, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,24 (s, 1H), 1,64 (s, 1H), 1,59 (s, 1H), 0,99-0,97 (m, 3H)

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



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

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

30 RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,12 (d, 2H), 7,76 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 6,68 (d, 1H), 2,43 (s, 3H)

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

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

RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,18 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,37-7,22 (m, 7H), 6,62 (s, 1H), 3,76-3,51 (m, 2H), 3,49-3,31 (m, 3H), 2,89-2,45 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,35-2,13 (m, 1H), 1,70-1,56 (m, 3H), 0,88 (s, 3H)

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

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

5
10 RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,93 (d, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,31-7,22 (m, 4H), 7,20-7,16 (m, 4H), 6,98 (d, 2H), 6,12 (d, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,32-3,31 (m, 1H), 3,15 (s, 4H), 2,72 (t, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,69 (s, 4H), 2,65 (d, 1H), 2,51 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,20 (s, 1H), 1,85 (s, 1H), 1,56 (s, 1H), 0,89 (d, 3H)

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

15 Después de que se disolviera (3R,4R)-4-metil-3-(metil(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (100,0 mg, 0,2 mmol) en metanol (3,0 ml), se le añadió hidróxido de potasio (16,0 mg, 0,4 mmol). Tras reaccionar a 70 °C durante 12 horas, se retiró el metanol y se añadieron agua y éter dietílico. La capa orgánica se aisló, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo se aisló mediante cromatografía en columna para obtener 80,0 mg (rendimiento: 88,0 %) del compuesto del título (80,0 mg, rendimiento: 88,0 %).

20 RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,58 (d, 2H), 7,32-7,29 (m, 4H), 7,24-7,22 (m, 1H), 6,94 (d, 2H), 6,77 (d, 1H), 6,56 (d, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,33-3,30 (m, 1H), 3,15 (s, 4H), 2,72 (t, 1H), 2,70 (s, 4H), 2,67 (d, 1H), 2,52 (s, 1H), 2,45 (s, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,23 (s, 1H), 1,87 (s, 1H), 1,57 (s, 1H), 0,88 (d, 3H)

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

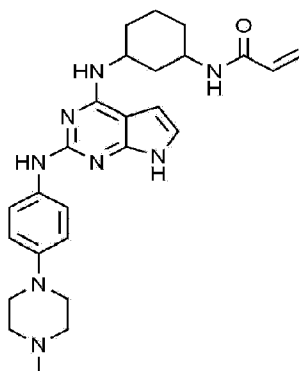
Después de que se disolviera (3R,4R)-4-metil-3-(metil(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (70,0 mg, 0,1 mmol) en metanol, un exceso de un 10 % en peso de carbono de paladio se añadió y se reemplazó con gas hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas, se filtró a través de celite y el filtrado se concentró para obtener un compuesto del título (65,0 g, rendimiento: 98,0 %).

30 RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,71 (d, 2H), 6,94 (d, 2H), 6,93 (d, 1H), 6,47 (d, 1H), 3,37-3,33 (m, 2H), 3,16 (s, 4H), 2,74 (t, 1H), 2,72 (s, 4H), 2,66 (d, 1H), 2,54 (s, 1H), 2,42 (s, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,24 (s, 1H), 1,88 (s, 1H), 0,99 (d, 3H)

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

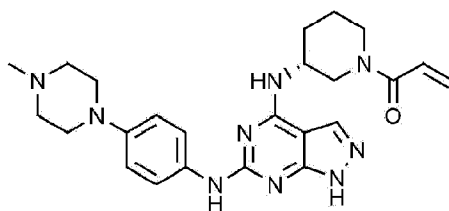
Después de que se disolvieran N4-metil-N2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-N4-((3R,4R)-4-metilpiperidin-[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina (50,0 mg, 0,1 mmol) y ácido 2-cianoacético (20,1 mg, 0,1 mmol) en tetrahidrofurano, se le añadieron 3-oxihexafluorofosfato 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio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

40
45 RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,49 (d, 2H), 6,93 (d, 2H), 6,91 (d, 1H), 6,49 (d, 1H), 4,09-4,01 (dd, 1H), 3,89-3,82 (m, 1H), 3,72-3,60 (m, 1H), 3,58-3,52 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,16 (s, 4H), 2,64 (s, 4H), 2,46 (s, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,19 (s, 2H), 1,89-1,75 (m, 1H), 1,69-1,55 (m, 2H), 1,13-1,09 (m, 3H)

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

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

RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,55 (d, 2H), 6,94 (d, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,84-6,69 (m, 1H), 6,47-6,30 (m, 1H), 6,28-6,23 (m, 1H), 5,65-5,63 (m, 1H), 4,45 (s, 1H), 3,16 (s, 4H), 3,09-2,98 (m, 3H), 2,64-2,61 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,08-2,01 (m, 1H), 1,92-1,91 (m, 1H), 1,75-1,62 (m, 2H)

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

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

15 Después de que se disolviera 4,6-dicloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (1,0 g, 5,3 mmol) en etanol (10 ml), se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (695 μl, 7,9 mmol) y (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,3 g, 6,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 12 horas y la capa orgánica se aisló, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo se aisló mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (1,2 g, rendimiento: 62,9 %).

20 RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,11 (s, 1H), 4,26-4,07 (m, 1H), 3,98-3,90 (m, 1H), 3,70-3,65 (m, 1H), 3,16-3,10 (m, 2H), 2,10-2,05 (m, 1H), 1,87-1,75 (m, 1H), 1,71-1,58 (m, 2H), 1,45-1,34 (m, 9H)

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

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

RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,17 (s, 1H), 4,55-4,51 (m, 1H), 3,68-3,65 (m, 2H), 3,16-2,92 (m, 2H), 2,21-2,10 (m, 2H), 1,98-1,83 (m, 2H)

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

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

35

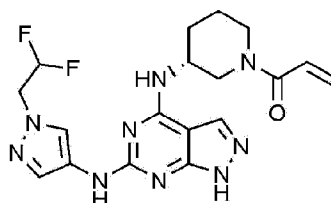
RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,10 (s, 1H), 6,88-6,77 (m, 1H), 6,19-6,16 (m, 1H), 5,76-5,64 (m, 1H), 4,47-4,24 (m, 2H), 4,10 (d, 1H), 3,98 (d, 1H), 3,21-3,06 (m, 1H), 2,17 (s, 1H), 1,94-1,91 (m, 1H), 1,83-1,79 (m, 1H), 1,67-1,64 (m, 1H)

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

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

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

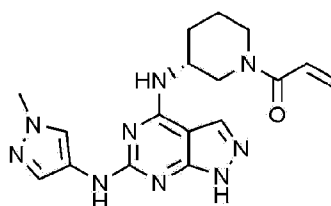
15 **Ejemplo 31: Preparación de (R)-1-(3-(6-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona**



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

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

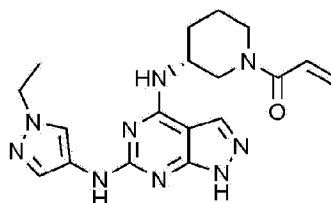
Ejemplo 32: Preparación de (R)-1-(3-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



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

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

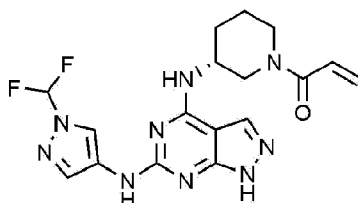
Ejemplo 33: Preparación de (R)-1-(3-(6-(1-etil-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



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

RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,99 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 6,86-6,57 (m, 1H), 6,26-6,07 (m, 1H), 5,79-5,54 (m, 1H), 4,27-4,21 (m, 1H), 4,14-4,07 (m, 2H), 3,45-3,36 (m, 1H), 3,22-3,16 (m, 2H), 2,20-2,17 (m, 1H), 1,97-1,94 (m, 1H), 1,80-1,72 (m, 1H), 1,68-1,61 (m, 2H), 1,46-1,41 (d, 3H)

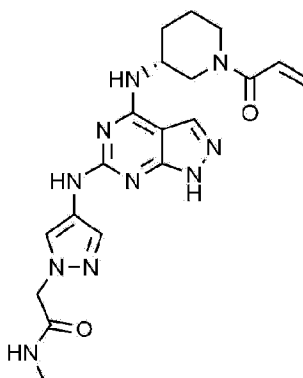
Ejemplo 34: Preparación de (R)-1-(3-(6-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



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

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

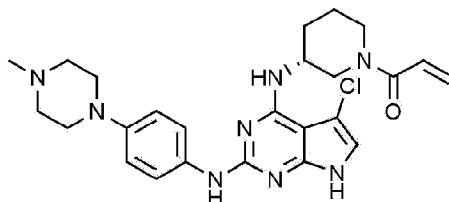
Ejemplo 35: Preparación de (R)-2-(4-(4-(1-acriloilpiperidin-3-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida



Un compuesto del título (12,4 mg, rendimiento: 26,6 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 30, excepto que se usó 2-(4-amino-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 30.

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

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



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

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

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

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

5 Después de que se disolviera 2,4,5-tricloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (2,6 g, 11,6 mmol) en etanol (25,0 ml), se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (3,0 ml, 17,4 mmol) y (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,8 g, 13,9 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción a 110 °C durante 12 horas, la capa orgánica se aisló, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo se aisló mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (3,5 g, rendimiento: 77,4 %).

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

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

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

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

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

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

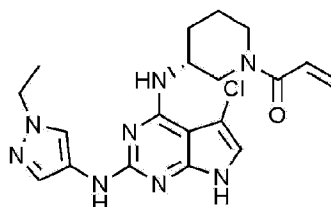
25 RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,1 (s.a., 1H), 7,34-7,32 (m, 1H), 6,81-6,79 (m, 1H), 6,42-6,40 (m, 1H), 5,68-5,59 (m, 1H), 4,16-3,33 (m, 4H), 3,10-3,02 (m, 1H), 1,94-1,83 (m, 2H), 1,66-1,50 (m, 2H)

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

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

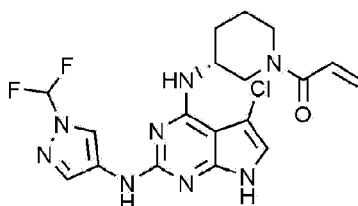
35 RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,56-7,5 1 (m, 2H), 6,95-6,91 (m, 2H), 6,86-6,49 (m, 2H), 6,26-6,04 (m, 1H), 5,79-5,43 (m, 1H), 4,39-4,25 (m, 1H), 3,93-3,80 (m, 1H), 3,70-3,63 (m, 2H), 3,50-3,31 (m, 1H), 3,13-3,12 (m, 4H), 2,67-2,66 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,08-2,02 (m, 1H), 1,91-1,84 (m, 2H), 1,66-1,59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

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



40 Un compuesto del título (33,1 mg, rendimiento: 23,5 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 36, excepto que se usó 1-etil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 36.

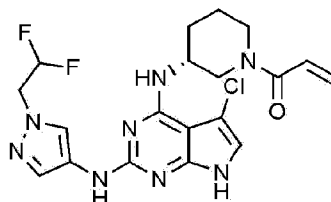
RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,94-7,91 (m, 1H), 7,54-7,50 (m, 1H), 6,85-6,52 (m, 2H), 6,25-6,06 (m, 1H), 5,78-5,48 (m, 1H), 4,39-4,28 (m, 1H), 4,10 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,91-3,82 (m, 1H), 3,71-3,60 (m, 2H), 3,44-3,31 (m, 1H), 2,09-2,01 (m, 1H), 1,88-1,84 (m, 2H), 1,66-1,59 (m, 1H), 1,43 (t, J = 7,0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

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

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

RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,38-8,36 (m, 1H), 7,76-7,73 (m, 1H), 7,50-7,21 (m, 1H), 6,85-6,50 (m, 2H), 6,24-6,06 (m, 1H), 5,78-5,51 (m, 1H), 4,36-4,27 (m, 1H), 3,86-3,62 (m, 3H), 3,50-3,45 (m, 1H), 2,10-2,08 (m, 1H), 1,89-1,87 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 1H)

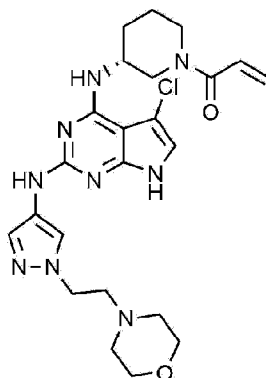
10 **Ejemplo 39: Preparación de (R)-1-(3-(5-cloro-2-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona**



Un compuesto del título (54,7 mg, rendimiento: 32,6 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 36, excepto que se usó 1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 36.

15 RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,08-8,00 (m, 1H), 7,62-7,55 (m, 1H), 6,85-6,52 (m, 2H), 6,25-5,99 (m, 2H), 5,78-5,49 (m, 1H), 4,47-4,44 (m, 2H), 4,34-4,27 (m, 1H), 3,88-3,86 (m, 1H), 3,65-3,62 (m, 2H), 3,44-3,40 (m, 1H), 2,10-2,07 (m, 1H), 1,85-1,84 (m, 2H), 1,70-1,59 (m, 1H)

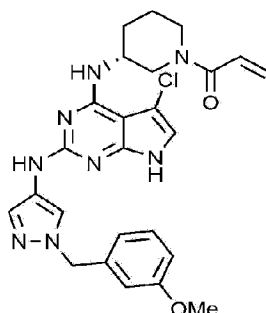
Ejemplo 40: Preparación de (R)-1-(3-(5-cloro-2-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



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

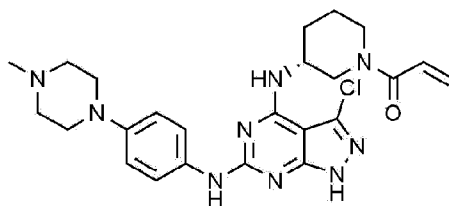
RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,97-7,94 (m, 1H), 7,57-7,55 (m, 1H), 6,85-6,55 (m, 1H), 6,25-6,05 (m, 1H), 5,78-5,48 (m, 1H), 4,34-4,21 (m, 4H), 3,95-3,80 (m, 1H), 3,75-3,60 (m, 6H), 2,79 (t, J = 6,5 Hz, 3H), 2,60-2,40 (m, 4H), 2,09-2,06 (m, 1H), 1,67-1,59 (m, 1H), 2,03-2,00 (m, 2H)

25

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

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

RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,03-7,92 (m, 1H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,23-7,21 (m, 1H), 6,86-6,45 (m, 6H), 6,24-6,00 (m, 1H), 5,80-5,45 (m, 1H), 5,27-5,25 (m, 2H), 4,30-4,18 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,70-3,40 (m, 3H), 1,84-1,79 (m, 2H), 1,63-1,59 (m, 1H)

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

15 Se disolvieron 4,6-dicloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (5,0 g, 26,5 mmol) y N-clorosuccinimida (5,3 g, 39,7 mmol) en N,N-dimetilformamida (50,0 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 horas, la capa orgánica se aisló, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo se aisló mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (3,3 g, rendimiento: 56,0 %).

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

20 Después de que se disolviera 3,4,6-tricloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (3,3 g, 14,8 mmol) en etanol (50 ml), se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (3,9 ml, 22,2 mmol) y (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,1 g, 15,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 3 horas y después la capa orgánica se aisló, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo se aisló mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (4,3 g, rendimiento: 75,8 %).

RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 4,30-4,25 (m, 1H), 3,76-3,74 (m, 1H), 3,52-3,51 (m, 2H), 3,45-3,40 (m, 1H), 2,00-1,98 (m, 1H), 1,92-1,85 (m, 1H), 1,80-1,75 (m, 1H), 1,65-1,60 (m, 1H), 1,45-1,34 (m, 9H)

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

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

30 RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 4,40-4,36 (m, 1H), 3,44-3,40 (m, 1H), 2,99-2,96 (m, 1H), 2,74-2,66 (m, 2H), 2,10-2,04 (m, 1H), 1,89-1,81 (m, 1H), 1,76-1,68 (m, 1H)

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

35 Después de que se disolviera (R)-3,6-dicloro-N-(piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amina (4,0 g, 12,4 mmol) en una solución mixta 3:1 de tetrahidrofurano y agua destilada, se añadió bicarbonato de sodio (3,1 g, 3,7 mmol) a -20 °C y después se agitó durante 30 minutos. Se añadió lentamente gota a gota cloruro de acrililo (4,1 ml, 13,0 mmol) a la mezcla de reacción y después se agitó a -20 °C durante 30 minutos. La capa orgánica se aisló, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo se aisló mediante cromatografía en

columna para obtener un compuesto del título (4,0 g, rendimiento: 95,2 %).

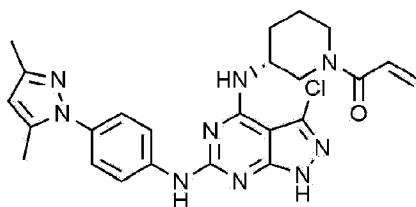
RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 6,86-6,78 (m, 1H), 6,22-6,17 (m, 1H), 5,78-5,68 (m, 1H), 4,55-4,03 (m, 3H), 3,71-3,66 (m, 1H), 3,58-3,50 (m, 1H), 2,12-2,00 (m, 1H), 1,93-1,84 (m, 2H), 1,73-1,68 (m, 1H)

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

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

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

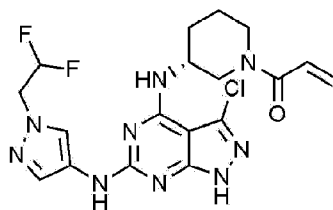
15 **Ejemplo 43: Preparación de (R)-1-(3-(3-cloro-6-(4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenilamino)[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona**



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

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

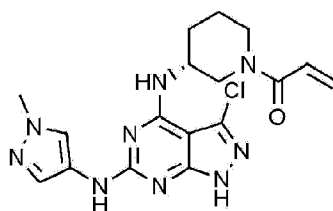
Ejemplo 44: Preparación de (R)-1-(3-(3-cloro-6-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



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

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

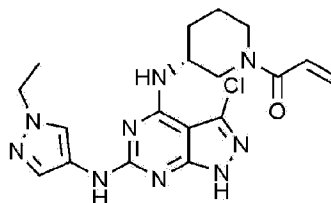
Ejemplo 45: Preparación de (R)-1-(3-(3-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



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

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

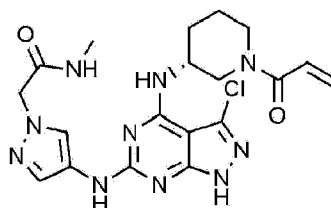
5 **Ejemplo 46: Preparación de (R)-1-(3-(3-cloro-6-(1-etil-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona**



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

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

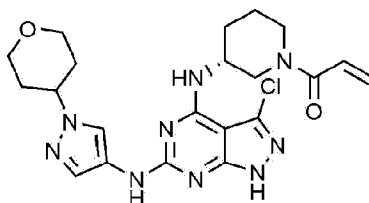
Ejemplo 47: Preparación de (R)-2-(4-(4-(1-acriloilpiperidin-3-ilamino)-3-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida



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

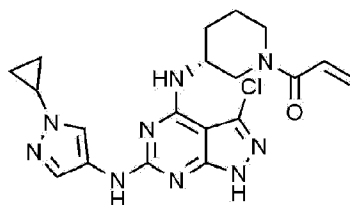
20 RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,06-8,02 (m, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 6,85-6,60 (m, 1H), 6,26-6,09 (m, 1H), 5,79-5,50 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,42-4,32 (m, 2H), 3,96-3,88 (m, 1H), 3,81-3,41 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,25-2,10 (m, 1H), 1,92-1,84 (m, 2H), 1,70-1,65 (m, 1H)

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



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

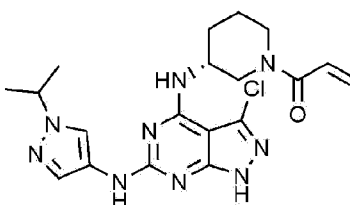
RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,03 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,86-6,62 (m, 1H), 6,27-6,09 (m, 1H), 5,87-5,58 (m, 1H), 4,38-4,32 (m, 3H), 4,11-3,86 (m, 4H), 3,59-3,44 (m, 3H), 2,15-2,00 (m, 5H), 1,92-1,87 (m, 2H), 1,66-1,64 (m, 1H)

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

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

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

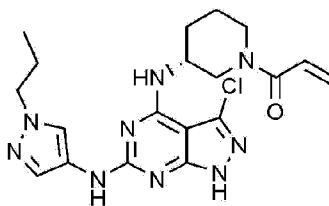
10 **Ejemplo 50: Preparación de (R)-1-(3-(3-cloro-6-(1-isopropil-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona**



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

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

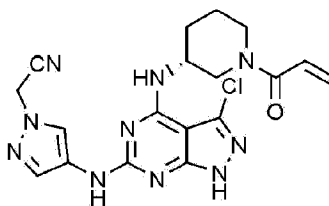
Ejemplo 51: Preparación de (R)-1-(3-(3-cloro-6-(1-propil-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



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

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

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

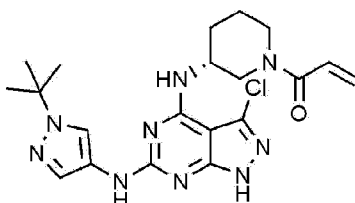


Un compuesto del título (52,8 mg, rendimiento: 53,9 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 42, excepto que se usó 2-(4-amino-1H-pirazol-1-il)acetonitrilo en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 42.

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

5

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



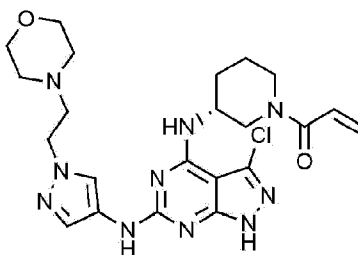
Un compuesto del título (27,3 mg, rendimiento: 51,2 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 42, excepto que se usó 1-(*tert*-butil)-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 42.

10

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

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

15

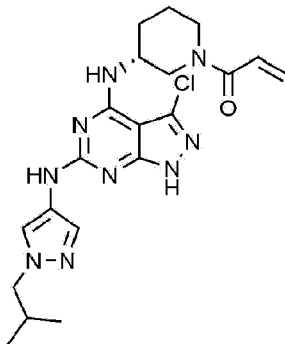


Un compuesto del título (42,0 mg, rendimiento: 69,0 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 42, excepto que se usó 1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 42.

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

20

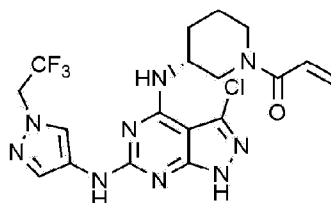
Ejemplo 55: Preparación de (R)-1-(3-(3-cloro-6-(1-isobutil-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



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

25

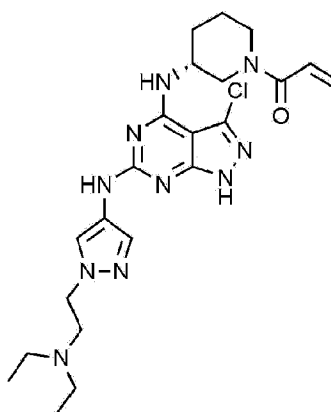
RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,95 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,87-6,62 (m, 1H), 6,28-6,11 (m, 1H), 5,81-5,57 (m, 1H), 4,44-4,29 (m, 2H), 3,67-3,94 (m, 1H), 3,88 (d, 2H), 3,65-3,41 (m, 2H), 2,15-2,11 (m, 2H), 1,93-1,87 (m, 2H), 1,65-1,63 (m, 1H), 0,91-0,90 (d, 6H)

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

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

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

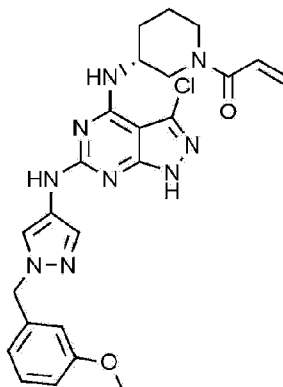
10 **Ejemplo 57: Preparación de (R)-1-(3-(3-cloro-6-(1-(2-dietilamino)etil)-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona**



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

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

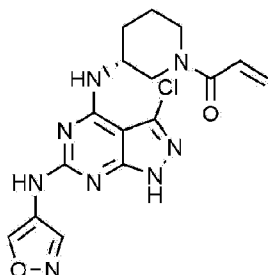
Ejemplo 58: Preparación de (R)-1-(3-(3-cloro-6-(1-(3-metoxibencil)-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



20 Un compuesto del título (23,4 mg, rendimiento: 38,4 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 42, excepto que se usó 1-(3-metoxibencil)-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 42.

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

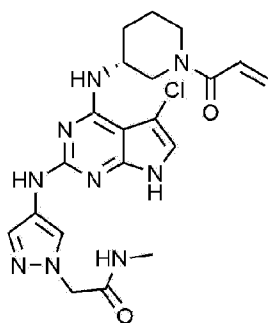
Ejemplo 59: Preparación de (R)-1-(3-(3-cloro-6-(isoxazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



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

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

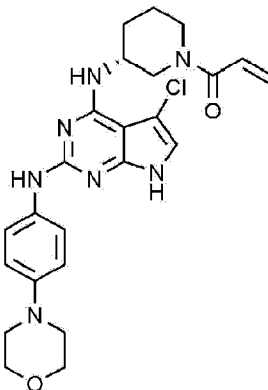
10 **Ejemplo 60: Preparación de (R)-2-(4-((4-((1-acriolilpiperidin-3-il)amino)-5-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida**



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

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

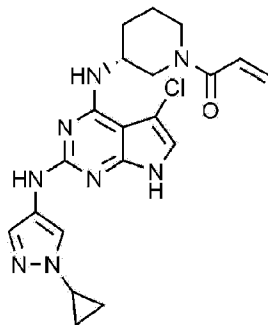
Ejemplo 61: Preparación de (R)-1-(3-((5-cloro-2-((4-morfolinofenil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



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

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

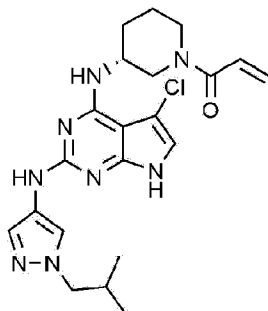
5 **Ejemplo 62: Preparación de (R)-1-(3-((5-cloro-2-((1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona**



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

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

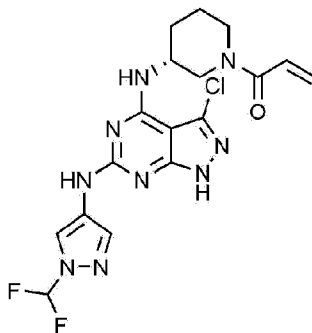
Ejemplo 63: Preparación de (R)-1-(3-((5-cloro-2-((1-isobutil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



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

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

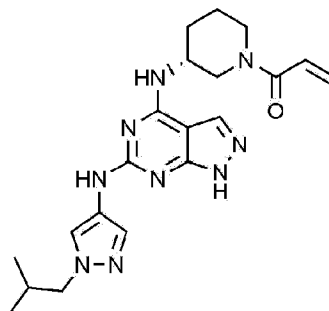
20 **Ejemplo 64: Preparación de (R)-1-(3-((3-cloro-6-((1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona**



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

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

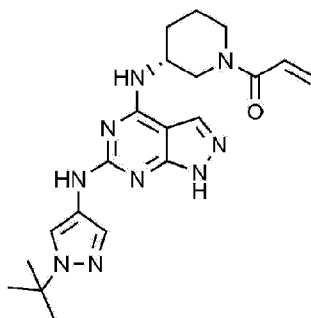
- 5 **Ejemplo 65: Preparación de (R)-1-(3-((6-((1-isobutil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona**



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

- 10 RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,99 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 6,72-6,60 (m, 1H), 6,25-6,13 (m, 1H), 5,73-5,61 (m, 1H), 4,45-4,27 (m, 2H), 3,69-3,94 (m, 1H), 3,87 (d, 2H), 3,68-3,41 (m, 2H), 2,17-2,13 (m, 2H), 1,93-1,89 (m, 2H), 1,67-1,64 (m, 1H), 0,92-0,90 (d, 6H)

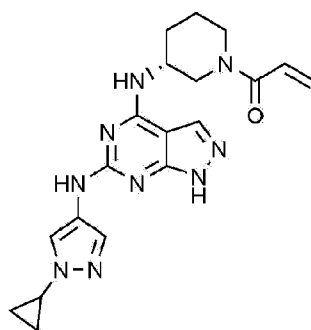
- Ejemplo 66: Preparación de (R)-1-(3-((6-((1-*tert*-butil)-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona**



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

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

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

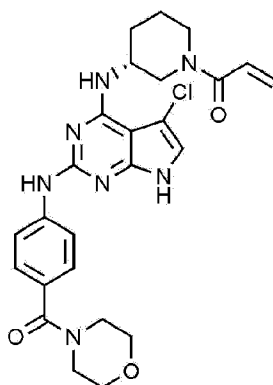


Un compuesto del título (26,0 mg, rendimiento: 50,9 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 30, excepto que se usó 1-ciclo-1H-propil-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 30.

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

5

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

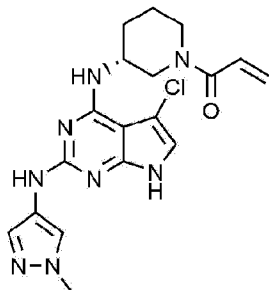


Un compuesto del título (2,5 mg, rendimiento: 8,7 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 36, excepto que se usó (4-aminofenil)(morfolino)metanona en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 36.

10

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

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



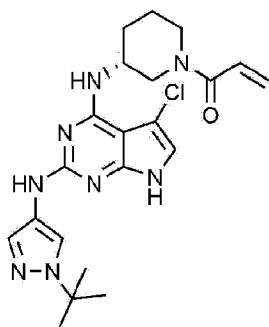
15

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

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

20

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

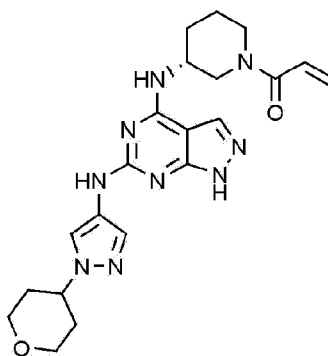


Un compuesto del título (5,1 mg, rendimiento: 20,4 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 36, excepto que se usó 1-(*tert*-butil)-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 36.

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

5

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



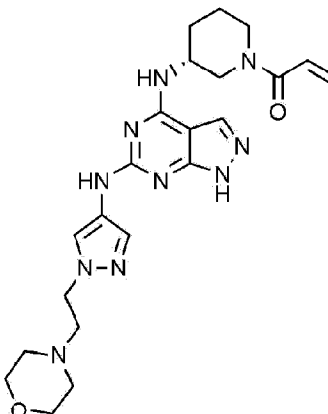
Un compuesto del título (22,0 mg, rendimiento: 39,2 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 30, excepto que se usó 1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-amina en el ejemplo 30.

10

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

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

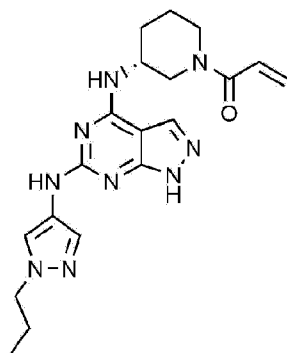
15



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

RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,01 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 6,85-6,58 (m, 1H), 6,27-6,07 (m, 1H), 5,79-5,54 (m, 1H), 4,22-4,21 (m, 2H), 4,11-4,05 (m, 2H), 3,66 (s, 4H), 3,43-3,43 (m, 1H), 2,79 (t, 1H), 2,48 (s, 4H), 2,20-2,17 (m, 1H), 1,79-1,67 (m, 1H), 1,66-1,64 (m, 1H), 1,63-1,61 (m, 2H)

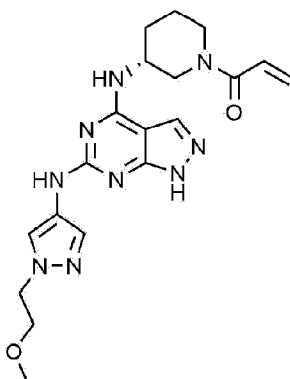
20

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

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

RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,99 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 6,86-6,59 (m, 1H), 6,27-6,08 (m, 1H), 5,79-5,55 (m, 1H), 4,27-4,21 (m, 1H), 4,05-4,03 (m, 2H), 3,44-3,16 (m, 2H), 2,19-2,17 (m, 1H), 1,95-1,93 (m, 1H), 1,84-1,80 (m, 2H), 1,79-1,67 (m, 1H), 1,65-1,60 (m, 2H), 0,91-0,90 (m, 3H)

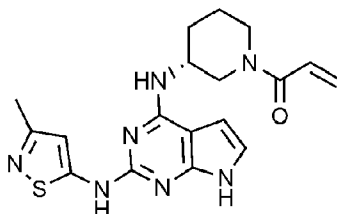
10 **Ejemplo 74: Preparación de (R)-1-(3-((6-((1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona**



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

15 RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,02 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 6,85-6,57 (m, 1H), 6,26-6,07 (m, 1H), 5,79-5,53 (m, 1H), 4,26-4,22 (m, 3H), 4,07-4,05 (m, 3H), 3,72-3,70 (m, 2H), 3,48-3,44 (m, 1H), 3,40-3,22 (m, 2H), 2,19-2,17 (m, 1H), 2,01-1,95 (m, 1H), 1,80-1,71 (m, 1H), 1,67-1,56 (m, 2H)

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



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

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

25

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

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

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

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

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

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

20 RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,04 (d, 2H), 7,35-7,28 (m, 3H), 6,72 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,40-4,28 (m, 1H), 4,05-3,80 (m, 2H), 3,20-2,80 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,15-2,12 (m, 1H), 2,00-1,80 (m, 1H), 1,75-1,67 (m, 2H), 1,10-1,00 (m, 9H)

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

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

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

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

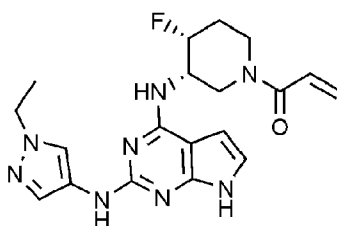
35 A (R)-3-((2-((3-metilisotiazol-5-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (60,0 mg, 0,14 mmol) se le añadió solución de ácido clorhídrico 6 N (2,0 ml, exceso) disuelta en metanol. Tras agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla de reacción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

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

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

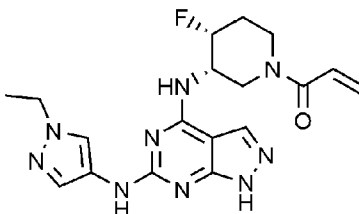
45 Después de que se disolviera clorhidrato de (R)-N2-(3-metilisotiazol-5-il)-N4-(piperidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina (34,5 mg, 0,07 mmol) en una solución mixta 3:1 de tetrahidrofurano: agua destilada (2,5 ml), se le añadió bicarbonato de sodio (16,8 mg, 0,07 mmol) a -20 °C y después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

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

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

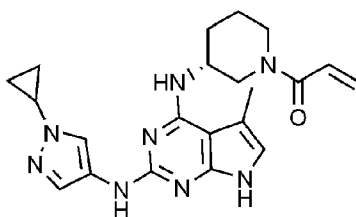
5 Un compuesto del título (15,5 mg, rendimiento: 36,6 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó 1-etil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina y (3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato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

RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,89 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 6,85-6,75 (m, 2H), 6,46 (s, 1H), 6,28-6,14 (m, 1H), 5,81-5,62 (m, 1H), 5,12-5,02 (m, 1H), 4,80-4,30 (m, 2H), 4,09-4,03 (m, 3H), 3,51-3,43 (m, 1H), 3,14-3,05 (m, 1H), 2,21-2,18 (m, 1H), 1,96-1,85 (m, 1H), 1,43-1,39 (m, 3H)

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

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

RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,97 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 6,86-6,60 (m, 1H), 6,29-6,15 (m, 1H), 5,81-5,79 (m, 1H), 5,09 (d, 1H), 4,72-4,25 (m, 2H), 4,13-4,03 (m, 3H), 3,57-3,45 (m, 1H), 3,21-3,08 (m, 1H), 2,22-2,18 (m, 1H), 1,94-1,86 (m, 1H), 1,50-1,40 (m, 3H)

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

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

25 Después de que se disolviera 2,4-dicloro-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (300,0 mg, 1,5 mmol) en etanol (10 ml), se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (695,0 μl, 2,2 mmol) y (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (356,9 mg, 1,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 12 horas y después la capa orgánica se aisló, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo se aisló mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (461,6 mg, rendimiento: 85,3 %).

30 RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 6,84 (s, 1H), 4,57-4,50 (m, 1H), 3,63-3,61 (m, 1H), 3,44-3,34 (m, 1H), 3,03-2,93 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,17-2,15 (m, 1H), 2,09-2,06 (m, 1H), 1,98-1,86 (m, 2H), 1,50-1,30 (m, 9H)

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

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

- 5 RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 6,84 (s, 1H), 4,57-4,50 (m, 1H), 3,63-3,61 (m, 1H), 3,44-3,34 (m, 1H), 3,03-2,93 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,17-2,15 (m, 1H), 2,09-2,06 (m, 1H), 1,98-1,86

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

- 10 Después de que se disolviera clorhidrato de (R)-2-cloro-5-metil-N-(piperidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (387,8 mg, 1,3 mmol) en una solución mixta 3:1 de tetrahidrofurano: agua destilada (4 ml), se le añadió bicarbonato de sodio (323,4 mg, 3,9 mmol) a -20 °C y después se agitó durante 30 minutos. Se añadió lentamente gota a gota cloruro de acrililo (121,4 μl, 1,4 mmol) a la mezcla de reacción y después se agitó a -20 °C durante 1 hora. La capa orgánica se aisló, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo se aisló mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (210,4 mg, rendimiento: 61,0 %).

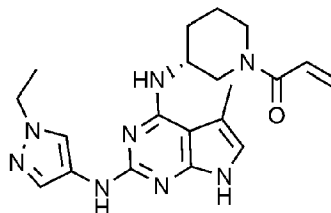
- 15 RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 6,88-6,76 (m, 2H), 6,24-6,14 (m, 1H), 5,78-5,65 (m, 1H), 4,34-4,27 (m, 1H), 4,20-3,62 (m, 3H), 3,26-3,16 (m, 1H), 2,37 (d, 3H), 2,11-2,00 (m, 1H), 1,89-1,84 (m, 2H), 1,70-1,65 (m, 1H)

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

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

- 25 RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,95 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,90-6,48 (m, 2H), 6,26-6,05 (m, 1H), 5,49-5,50 (m, 1H), 4,33-4,31 (m, 1H), 4,03-3,80 (m, 2H), 3,54-3,38 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,13-2,06 (m, 1H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,75-1,67 (m, 1H), 1,04-0,92 (m, 4H)

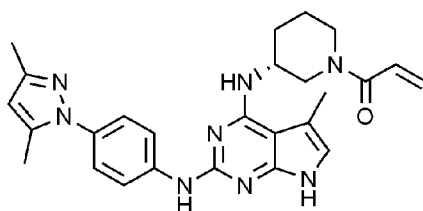
Ejemplo 79: Preparación de (R)-1-(3-((2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



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

RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,91 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 6,90-6,48 (m, 2H), 6,27-6,05 (d, 1H), 5,80-5,50 (d, 1H), 4,36-4,32 (d, 2H), 4,15-4,09 (m, 2H), 4,00-3,56 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,15-2,11 (m, 1H), 1,94-1,85 (m, 2H), 1,70-1,65 (m, 1H), 1,44-1,40 (m, 3H)

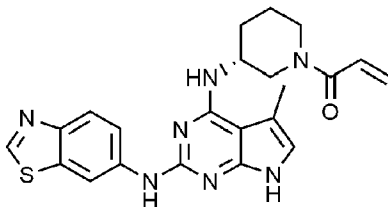
- 35 **Ejemplo 80: Preparación de (R)-1-(3-((2-((4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenil)amino)-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona**



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

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

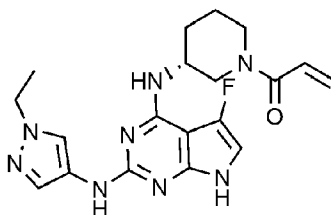
5 **Ejemplo 81: Preparación de (R)-1-(3-((2-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona**



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

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

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



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

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

RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,36 (s, 1H)

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

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

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

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

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

RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,01 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,25-4,20 (m, 1H), 3,93-3,90 (m, 1H), 3,66-3,60 (m, 1H), 3,53 (t, 2H), 3,20-3,13 (m, 2H), 2,05-2,00 (m, 1H), 1,80-1,77 (m, 2H), 1,60-1,57 (m, 1H), 1,50-1,38 (m, 9H), 0,88 (t, 2H), 0,00 (s, 9H)

40

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

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

10 RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,96 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,59-4,55 (m, 1H), 4,22-4,11 (m, 3H), 3,82-3,80 (m, 1H), 3,70-3,41 (m, 3H), 3,20-2,92 (m, 1H), 2,04-2,00 (m, 1H), 1,77-1,70 (m, 2H), 1,57-1,25 (m, 13H), 0,90 (t, 2H), 0,00 (s, 9H)

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

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

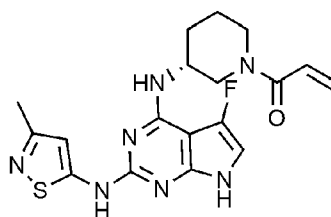
20 RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,05-7,40 (m, 3H), 6,90-6,40 (m, 1H), 6,30-6,03 (m, 1H), 5,85-5,55 (m, 1H), 4,70-2,90 (m, 7H), 2,15-2,00 (m, 1H), 1,95-1,70 (m, 2H), 1,69-1,55 (m, 1H), 1,50-1,35 (m, 3H)

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

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

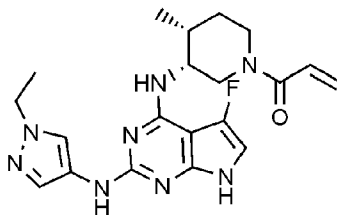
30 RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,00-7,97 (m, 1H), 7,57-7,45 (m, 1H), 6,90-6,40 (m, 1H), 6,27-6,05 (m, 1H), 5,79-5,48 (m, 2H), 4,23-4,01 (m, 4H), 3,93-3,83 (m, 2H), 2,99-2,97 (m, 1H), 2,15-2,00 (m, 1H), 1,91-1,75 (m, 2H), 1,70-1,61 (m, 1H), 1,44-1,37 (m, 3H)

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



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

40 RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,75-7,6 (m, 1H), 6,85-6,63 (m, 2H), 6,30-6,05 (m, 1H), 5,80-5,50 (m, 1H), 4,57-4,45 (m, 1H), 4,27-4,15 (m, 1H), 3,90-3,86 (m, 2H), 3,70-3,54 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,25-2,20 (m, 1H), 2,16-2,00 (m, 1H), 1,89-1,72 (m, 2H), 1,65-1,50 (m, 3H)

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

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

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

10 RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,36 (s, 1H)

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

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

RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,07 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 2,42 (s, 3H)

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

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

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

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

- 30 Después de que se disolviera (3R,4R)-3-((2-cloro-5-fluoro-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)metilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (100,0 mg, 0,2 mmol) en *tert*-butanol anhidro (2,0 ml), se le añadieron 1-etil-1H-pirazol-4-amina (21,3 mg, 0,2 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (8,5 mg, 0,01 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (8,9 mg, 0,2 mmol) y carbonato de potasio (51,5 mg, 0,4 mmol), seguido de reacción a 100 °C durante 12 horas. La capa orgánica se aisló, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo se aisló mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (58,3 mg, rendimiento: 51,1 %).

RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,55 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,60-4,55 (m, 1H), 4,21-4,07 (m, 4H), 2,95-2,78 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,06-2,00 (m, 1H), 1,57-1,32 (m, 8H), 0,98-0,86 (m, 9H)

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

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

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

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

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

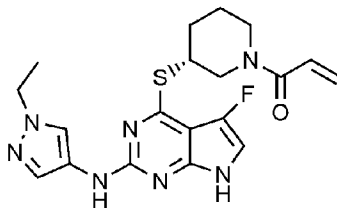
10 RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,96-7,88 (m, 1H), 7,69-7,63 (m, 2H), 4,22-4,20 (m, 2H), 4,10-4,05 (m, 1H), 3,66-3,63 (m, 1H), 3,16-3,11 (m, 1H), 2,32-2,20 (m, 1H), 1,98-1,94 (m, 1H), 1,78-1,73 (m, 1H), 1,48-1,46 (m, 3H), 1,30-1,25 (m, 1H), 1,15-1,05 (m, 4H)

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

- 15 Después de que se disolviera clorhidrato de N2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-5-fluoro-N4-((3R,4R)-4-metilpiperidin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina (22,5 mg, 0,06 mmol) en una solución mixta 3:1 de tetrahidrofurano: agua destilada (4,0 ml), se le añadió bicarbonato de sodio (14,4 mg, 0,2 mmol) a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió lentamente gota a gota cloruro de acrilóilo (5,1 μl , 0,07 mmol) a la mezcla de reacción y después se agitó a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 hora. La capa orgánica se aisló, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo se aisló mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (3,5 mg, rendimiento: 14,9 %).

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

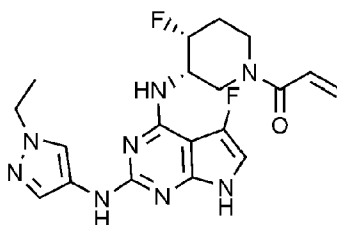
- 25 **Ejemplo 85: Preparación de (R)-1-3-((2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-5-fluoro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-fluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona**



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

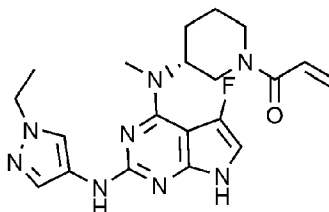
- 30 RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,09-8,05 (m, 1H), 7,85-7,50 (m, 2H), 6,85-6,60 (m, 1H), 6,28-6,11 (m, 1H), 5,80-5,58 (m, 1H), 4,60-4,00 (m, 4H), 3,80-3,50 (m, 2H), 3,48-3,38 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,90-1,75 (m, 2H), 1,72-1,58 (m, 1H), 1,50-1,40 (m, 3H)

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



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

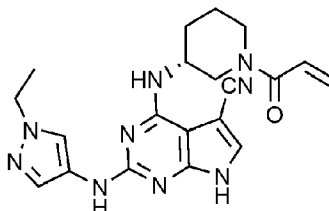
40 RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,00-7,98 (m, 1H), 7,57-7,41 (m, 2H), 6,95-6,85 (m, 1H), 6,27-6,15 (m, 1H), 5,89-5,81 (m, 1H), 5,07-4,97 (m, 1H), 4,58-4,40 (m, 1H), 4,22-4,06 (m, 2H), 3,87-3,84 (m, 1H), 3,44-3,34 (m, 1H), 3,00-2,98 (m, 1H), 2,20-2,15 (m, 1H), 1,93-1,85 (m, 1H), 1,46-1,33 (m, 3H)

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

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

RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,95-7,61 (m, 3H), 6,8S-6,80 (m, 1H), 6,25-6,05 (m, 1H), 5,75-5,60 (m, 1H), 4,68-4,58 (m, 1H), 4,22-4,12 (m, 3H), 3,85-3,75 (m, 1H), 3,16-3,07 (m, 3H), 2,70-2,55 (m, 1H), 2,00-1,97 (m, 1H), 1,69-1,65 (m, 2H), 1,44-1,33 (m, 3H)

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



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

15 Después de que se disolviera 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo (300,0 mg, 1,4 mmol) en etanol (3,0 ml), se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (369,8 μl, 2,1 mmol) y (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (425,2 mg, 2,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 12 horas y después la capa orgánica se aisló, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo se aisló mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (308 mg, rendimiento: 57,7 %).

20 RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,83 (m, 1H), 4,35-4,20 (m, 1H), 3,73-3,59 (m, 2H), 3,56-3,52 (m, 1H), 2,13-2,02 (m, 1H), 1,89-1,78 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 1H), 1,35-1,15 (m, 9H)

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

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

RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,83 (m, 1H), 4,35-4,20 (m, 1H), 3,73-3,59 (m, 2H), 3,56-3,52 (m, 1H), 2,13-2,02 (m, 1H), 1,89-1,78 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 1H)

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

30 Después de que se disolviera clorhidrato de (R)-2-cloro-4-(piperidin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo (252,8 mg, 0,8 mmol) en una solución mixta 3:1 de tetrahydrofurano: agua destilada (4,0 ml), se le añadió bicarbonato de sodio (203,4 mg, 2,4 mmol) a -20 °C y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió lentamente gota a gota cloruro de acrilóilo (68,9 μl, 0,9 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a -20 °C durante 1 hora. La capa orgánica se aisló, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo se aisló mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (130,0 mg, rendimiento: 48,6 %).

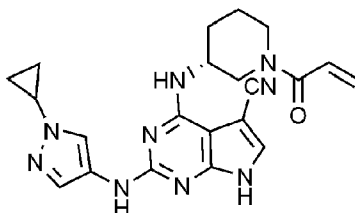
35 RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,83 (d, 1H), 6,84-6,75 (m, 1H), 6,20-6,13 (m, 1H), 5,74-5,64 (m, 1H), 4,41-4,03 (m, 2H), 3,94-3,65 (m, 2H), 3,44-3,34 (m, 1H), 2,15-2,10 (m, 1H), 1,89-1,83 (m, 2H), 1,80-1,75 (m, 1H)

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

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

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

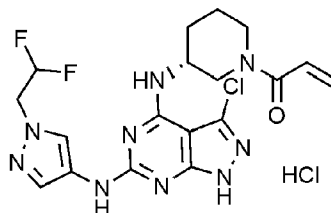
Ejemplo 89: Preparación de (R)-4-((1-acriloilpiperidin-3-il)amino)-2-((1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo



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

RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,00 (s, 1H), 7,53-7,51 (m, 2H), 6,85-6,51 (m, 1H), 6,24-6,04 (m, 1H), 5,77-5,50 (m, 1H), 4,41-3,95 (m, 2H), 3,85-3,45 (m, 2H), 2,15-2,10 (m, 1H), 1,87-1,80 (m, 3H), 1,70-1,67 (m, 1H), 1,05-1,04 (m, 4H)

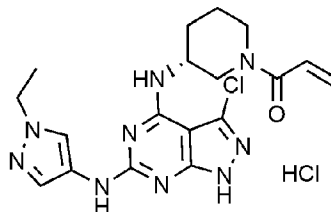
Ejemplo 90: Preparación de clorhidrato de (R)-1-(3-((3-cloro-6-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



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

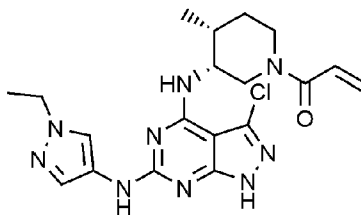
RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,10-8,04 (m, 1H), 7,68-7,63 (m, 1H), 6,87-6,50 (m, 1H), 6,28-6,15 (m, 2H), 6,04-5,80 (m, 1H), 4,58-4,53 (m, 3H), 4,36-4,30 (m, 1H), 4,05-3,90 (m, 2H), 3,44-3,40 (m, 1H), 2,15-2,13 (m, 1H), 1,98-1,86 (m, 2H), 1,66-1,64 (m, 1H)

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



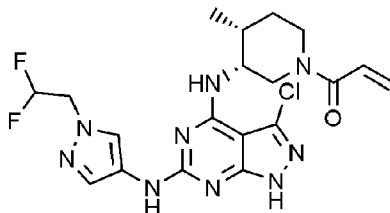
Un compuesto del título (2,8 mg, rendimiento: 8,43 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 90, excepto que se usó (R)-1-(3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (ejemplo 46) en lugar de (R)-1-(3-(3-cloro-6-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona en el ejemplo 90.

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

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

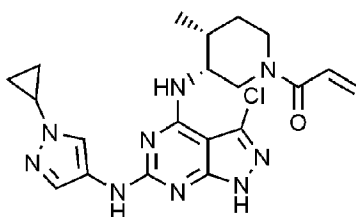
5 Un compuesto del título (5,7 mg, rendimiento: 26,6 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 42, excepto que se usó 1-etil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina y (3R,4R)-3-amino-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato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

RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,96 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,90-6,46 (m, 1H), 6,20-6,01 (m, 1H), 5,77-5,42 (m, 1H), 4,68-4,58 (m, 2H), 4,46-4,39 (m, 2H), 4,16-4,13 (m, 2H), 3,16-3,12 (m, 1H), 2,89-2,85 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 1H), 1,76-1,74 (m, 1H), 1,46-1,44 (m, 3H), 1,05 (d, 3H)

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

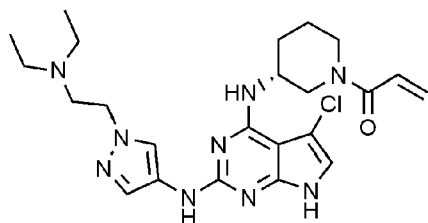
15 Un compuesto del título (31,5 mg, rendimiento: 66,4 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 42, excepto que se usó (3R,4R)-3-amino-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y 1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-amina en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

RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,05 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,90-6,45 (m, 1H), 6,30-6,01 (m, 2H), 5,77-5,42 (m, 1H), 4,67-4,39d (m, 5H), 3,16-2,84 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 1H), 1,76-1,73 (m, 1H), 1,49-1,41 (m, 1H), 1,30-1,25 (m, 1H), 1,04 (d, 3H)

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

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

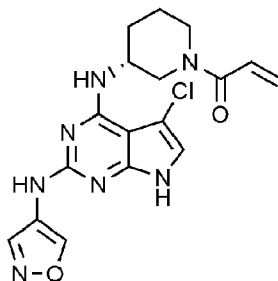
25 RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,99 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,89-6,43 (m, 1H), 6,20-6,01 (m, 1H), 5,77-5,42 (m, 1H), 4,69-4,10 (m, 3H), 3,60-3,58 (m, 1H), 3,39-3,37 (m, 1H), 3,15-2,85 (m, 1H), 2,23-2,19 (m, 1H), 1,76-1,74 (m, 1H), 1,46-1,41 (m, 1H), 1,08-1,00 (m, 7H)

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

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

RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,98-7,92 (m, 1H), 7,58-7,56 (m, 1H), 6,82-6,55 (m, 2H), 6,25-6,06 (m, 1H), 5,78-5,50 (m, 1H), 4,34-3,40 (m, 7H), 3,00-2,97 (m, 2H), 2,68-2,61 (m, 4H), 2,08-2,02 (m, 2H), 1,90-1,87 (m, 1H), 1,67-1,59 (m, 1H), 1,08-1,02 (m, 6H)

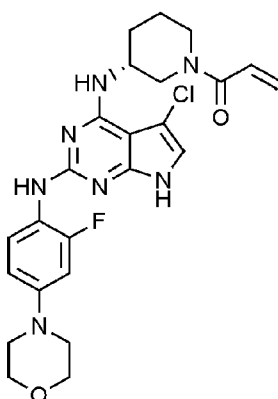
10 **Ejemplo 96: Preparación de (R)-1-(3((5-cloro-2-(isoxazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona**



Un compuesto del título (8,3 mg, rendimiento: 42,8 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 36, excepto que se usó isoxazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 36.

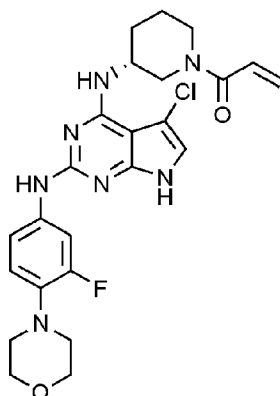
15 RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 9,03 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 6,90-6,53 (m, 2H), 6,25-6,08 (m, 1H), 5,78-5,50 (m, 1H), 4,40-4,20 (m, 2H), 3,90-3,70 (m, 2H), 3,60-3,40 (m, 1H), 2,13-2,00 (m, 2H), 1,92-1,73 (m, 1H), 1,72-1,55 (m, 1H)

Ejemplo 97: Preparación de (R)-1-(3((5-cloro-2-(isoxazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



20 Un compuesto del título (11,4 mg, rendimiento: 45,8 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 36, excepto que se usó 2-fluoro-4-morfolinoanilina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 36.

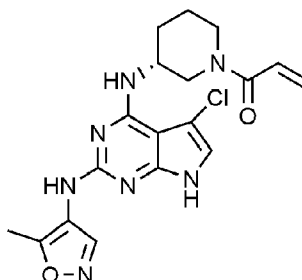
RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,00-7,90 (m, 1H), 7,08-6,51 (m, 4H), 6,25-6,05 (m, 1H), 5,80-5,45 (m, 1H), 4,35-4,10 (m, 2H), 3,85-3,70 (m, 4H), 3,65-3,35 (m, 3H), 3,25-3,00 (m, 4H), 2,15-1,95 (m, 1H), 1,90-1,70 (m, 1H), 1,63-1,54 (m, 2H)

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

5 Un compuesto del título (6,9 mg, rendimiento: 27,8 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 36, excepto que se usó 3-fluoro-4-morfolinoanilina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 36.

RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,84-7,72 (m, 1H), 7,27-7,18 (m, 1H), 6,98-6,90 (m, 1H), 6,87-6,50 (m, 2H), 6,28-6,00 (m, 1H), 5,80-5,43 (m, 1H), 4,48-3,90 (m, 2H), 3,85-3,77 (m, 4H), 3,76-3,58 (m, 2H), 3,52-3,33 (m, 1H), 3,02-2,95 (m, 4H), 2,15-2,00 (m, 1H), 1,90-1,75 (m, 2H), 1,70-1,55 (m, 1H)

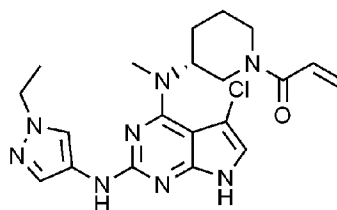
10 **Ejemplo 99: Preparación de (R)-1-(3-((5-cloro-2-((5-metilisoxazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona**



Un compuesto del título (7,6 mg, rendimiento: 37,7 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 36, excepto que se usó 5-metilisoxazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 36.

15 RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,75-8,65 (m, 1H), 6,90-6,50 (m, 2H), 6,25-6,04 (m, 1H), 5,80-5,52 (m, 1H), 4,35-4,20 (m, 1H), 3,90-3,60 (m, 2H), 3,55-3,35 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,16-2,05 (m, 1H), 1,90-1,75 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 1H)

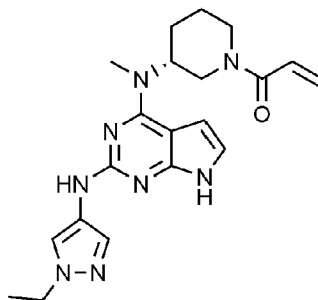
Ejemplo 100: Preparación de (R)-1-(3-((5-cloro-2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)(metil)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



20 Un compuesto del título (9,1 mg, rendimiento: 42,6 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 36, excepto que se usó (R)-3-(metilamino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y 1-etil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 36.

25 RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,90-7,75 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,90-6,60 (m, 1H), 6,40-6,10 (m, 2H), 5,80-5,60 (m, 1H), 4,70-4,50 (m, 2H), 4,20-4,00 (m, 3H), 3,70-3,60 (m, 1H), 3,30-3,20 (m, 3H), 2,20-2,10 (m, 3H), 2,10-1,90 (m, 2H), 1,65-1,50 (m, 2H), 1,45-1,35 (m, 1H)

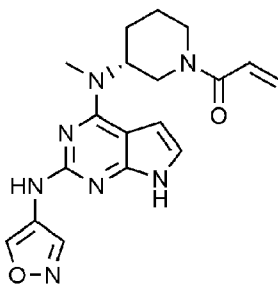
Ejemplo 101: Preparación de (R)-1-(3-((2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)(metil)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



5 Un compuesto del título (8,2 mg, rendimiento: 41,4 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó (R)-3-(metilamino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y 1-etil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 1.

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 9,09 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,66-6,61 (m, 2H), 6,34-6,31 (m, 3H), 5,67-5,65 (m, 1H), 4,76-4,75 (m, 2H), 4,15-4,07 (m, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,07-2,98 (m, 1H), 2,81-2,50 (m, 1H), 2,10-1,87 (m, 5H), 1,69-1,63 (m, 1H)

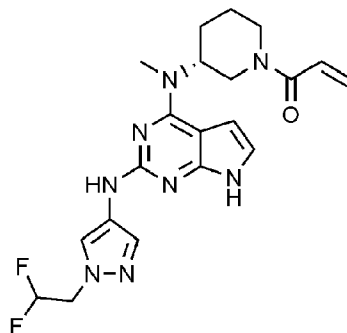
10 **Ejemplo 102: Preparación de (R)-1-(3-((2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)(metil)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona**



15 Un compuesto del título (8,7 mg, rendimiento: 47,3 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó (R)-3-(metilamino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo e isoxazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 1.

RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,94 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 6,83-6,74 (m, 2H), 6,52-6,51 (m, 1H), 6,27-6,17 (m, 1H), 5,79-5,66 (m, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,03-2,02 (m, 3H), 1,61-1,60 (m, 4H)

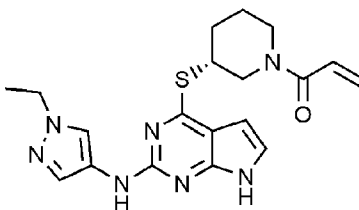
Ejemplo 103: Preparación de (R)-1-(3-((2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)(metil)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



20 Un compuesto del título (8,7 mg, rendimiento: 40,6 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó (R)-3-(metilamino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y 1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 1.

25 RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,97-7,96 (m, 1H), 7,57-7,56 (m, 1H), 6,85-6,79 (m, 2H), 6,49-6,48 (m, 1H), 6,27-6,10 (m, 2H), 5,80-5,62 (m, 1H), 4,73-4,60 (m, 1H), 4,45-4,44 (m, 2H), 4,17-4,14 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,11-2,93 (m, 2H), 2,03-2,02 (m, 3H), 1,70-1,60 (m, 2H)

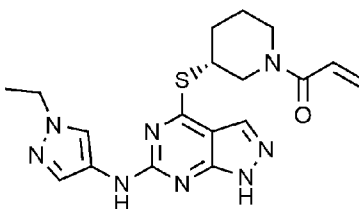
Ejemplo 104: Preparación de (R)-1-(3-((2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)tio)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



- 5 Un compuesto del título (5,9 mg, rendimiento: 29,9 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó (R)-3-mercaptopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y 1-etil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 1.

RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,97 (s, 1H), 7,59-7,58 (m, 1H), 6,92-6,90 (m, 1H), 6,85-6,45 (m, 1H), 6,28-6,02 (m, 2H), 5,80-5,43 (m, 1H), 4,66-4,25 (m, 1H), 4,20-4,00 (m, 3H), 3,90-3,45 (m, 2H), 3,40-3,20 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 1H), 1,90-1,75 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 1H), 1,50-1,40 (m, 3H)

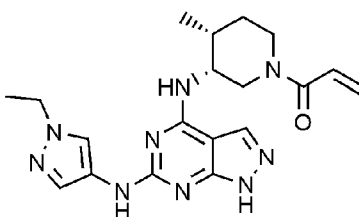
- 10 **Ejemplo 105: Preparación de (R)-1-(3-((6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona**



- 15 Un compuesto del título (8,4 mg, rendimiento: 42,2 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 30, excepto que se usó (R)-3-mercaptopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y 1-etil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 30.

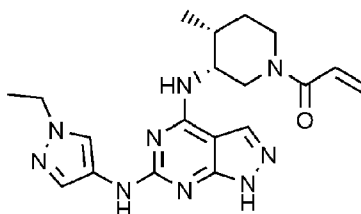
RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,20-8,10 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,90-6,50 (m, 1H), 6,30-6,10 (m, 1H), 5,80-5,50 (m, 1H), 4,60-6,35 (m, 1H), 4,30-4,00 (m, 3H), 3,90-3,35 (m, 3H), 2,28-2,20 (m, 1H), 1,97-1,80 (m, 2H), 1,77-1,65 (m, 1H), 1,50-1,40 (m, 3H)

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



Un compuesto del título (8,2 mg, rendimiento: 41,6 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 30, excepto que se usó (3R,4R)-3-amino-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y 1-etil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 30.

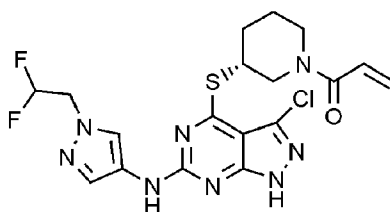
- 25 RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,05-7,90 (m, 2H), 7,60-7,55 (m, 1H), 6,88-6,33 (m, 1H), 6,20-5,90 (m, 1H), 5,75-5,30 (m, 1H), 4,70-4,35 (m, 3H), 4,20-4,10 (m, 2H), 4,04-2,80 (m, 1H), 2,25-2,10 (m, 1H), 1,90-1,75 (m, 1H), 1,70-1,40 (m, 5H), 1,10-1,00 (m, 3H)

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

5 Un compuesto del título (5,7 mg, rendimiento: 28,8 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó (3R,4R)-3-amino-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y 1-etil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 1.

RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,89 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,88-6,30 (m, 3H), 6,30-5,30 (m, 2H), 4,60-4,30 (m, 3H), 4,20-4,10 (m, 2H), 3,95-3,35 (m, 1H), 2,98-2,13 (m, 2H), 1,88-1,55 (m, 2H), 1,50-1,40 (m, 3H), 1,10-1,00 (m, 3H)

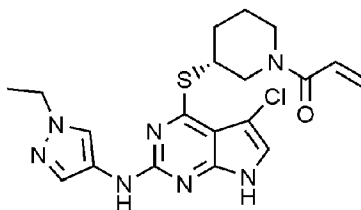
10 **Ejemplo 108: Preparación de (R)-1-(3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)tio)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona**



Un compuesto del título (9,3 mg, rendimiento: 39,7 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 42, excepto que se usó (R)-3-mercaptopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y 1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 42.

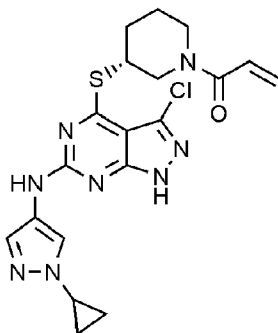
15 RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,20-8,05 (m, 1H), 7,75-7,68 (m, 1H), 6,88-6,45 (m, 1H), 6,30-6,00 (m, 2H), 5,80-5,50 (m, 1H), 4,65-4,30 (m, 3H), 4,28-4,00 (m, 1H), 3,92-3,60 (m, 2H), 3,50-3,31 (m, 1H), 2,25-2,18 (m, 1H), 1,95-1,80 (m, 2H), 1,73-1,65 (m, 1H)

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



20 Un compuesto del título (8,2 mg, rendimiento: 37,8 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 36, excepto que se usó (R)-3-mercaptopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y 1-etil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 36.

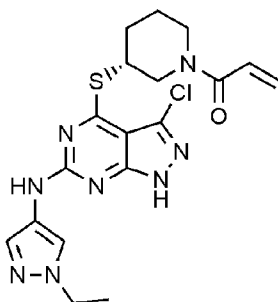
25 RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,97 (s, 1H), 7,60-7,58 (m, 1H), 6,90-6,88 (m, 1H), 6,87-6,50 (m, 1H), 6,26-6,08 (m, 1H), 5,80-5,50 (m, 1H), 4,70-4,30 (m, 1H), 4,25-4,15 (m, 3H), 3,92-3,80 (m, 1H), 3,70-3,15 (m, 2H), 2,25-2,18 (m, 1H), 1,95-1,75 (m, 2H), 1,73-1,65 (m, 1H), 1,50-1,40 (m, 3H)

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

5 Un compuesto del título (4,4 mg, rendimiento: 19,7 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 42, excepto que se usó (R)-3-mercaptopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y 1-ciclopropil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 42.

RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,13-8,00 (m, 1H), 7,65-7,55 (m, 1H), 6,88-6,45 (m, 1H), 6,30-6,10 (m, 1H), 5,82-5,50 (m, 1H), 4,68-4,50 (m, 1H), 4,40-4,20 (m, 1H), 4,10-3,97 (m, 1H), 3,92-3,80 (m, 1H), 3,48-3,31 (m, 1H), 2,28-2,15 (m, 1H), 2,08-2,00 (m, 1H), 1,95-1,80 (m, 2H), 1,75-1,60 (m, 1H), 1,13-1,00 (m, 4H)

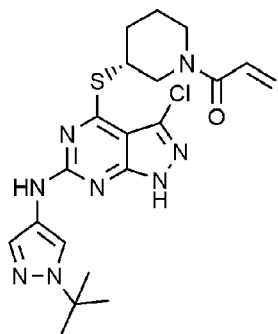
10 **Ejemplo 111: Preparación de (R)-1-(3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)tio)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona**



15 Un compuesto del título (7,5 mg, rendimiento: 34,5 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 42, excepto que se usó (R)-3-mercaptopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y 1-etil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 42.

RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,10-7,93 (m, 1H), 7,70-7,60 (m, 1H), 6,88-6,50 (m, 1H), 6,30-6,10 (m, 1H), 5,80-5,50 (m, 1H), 4,65-3,30 (m, 6H), 2,28-2,20 (m, 1H), 2,08-2,00 (m, 1H), 1,95-1,80 (m, 2H), 1,78-1,62 (m, 1H), 1,50-1,40 (m, 3H)

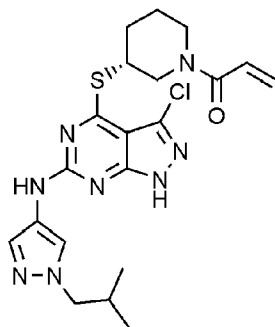
20 **Ejemplo 112: Preparación de (R)-1-(3-((6-((1-(*terc*-butil)-1H-pirazol-4-il)amino)-3-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)tio)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona**



Un compuesto del título (10,3 mg, rendimiento: 44,7 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 42, excepto que se usó (R)-3-mercaptopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y 1-(*terc*-butil)-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 42.

RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,20-8,05 (m, 1H), 7,72-7,65 (m, 1H), 6,88-6,50 (m, 1H), 6,30-6,10 (m, 1H), 5,80-5,50 (m, 1H), 4,70-3,30 (m, 4H), 2,28-2,20 (m, 1H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,97-1,80 (m, 2H), 1,78-1,66 (m, 1H), 1,59 (s, 9H)

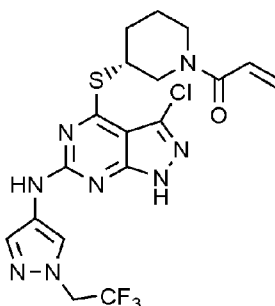
5 **Ejemplo 113: Preparación de (R)-1-(3-((3-cloro-6-((1-isobutil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)tio)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona**



Un compuesto del título (4,7 mg, rendimiento: 20,4 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 42, excepto que se usó (R)-3-mercaptopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo y 1-isobutil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 42.

10 RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,10-7,95 (m, 1H), 7,72-7,65 (m, 1H), 6,88-6,50 (m, 1H), 6,30-6,10 (m, 1H), 5,80-5,50 (m, 1H), 4,70-3,35 (m, 6H), 2,28-2,10 (m, 2H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,97-1,80 (m, 2H), 1,78-1,66 (m, 1H), 0,92-0,85 (m, 6H)

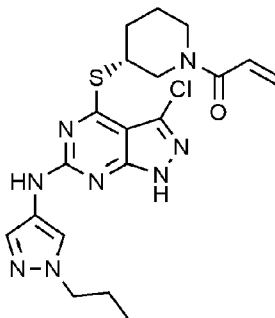
Ejemplo 114: Preparación de (R)-1-(3-((3-cloro-6-((1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



15 Un compuesto del título (10,1 mg, rendimiento: 41,5 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 42, excepto que se usó (R)-3-mercaptopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo y 1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 42.

20 RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,22-8,10 (m, 1H), 7,80-7,70 (m, 1H), 6,88-6,50 (m, 1H), 6,30-6,10 (m, 1H), 5,82-5,50 (m, 1H), 4,90-4,85 (m, 2H), 4,45-3,30 (m, 4H), 2,28-2,15 (m, 1H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,97-1,80 (m, 2H), 1,78-1,65 (m, 1H)

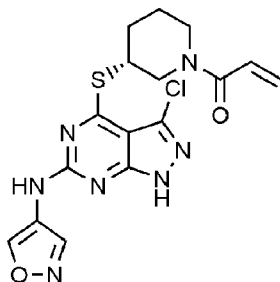
Ejemplo 115: Preparación de (R)-1-(3-((3-cloro-6-((1-propil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)tio)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Un compuesto del título (9,8 mg, rendimiento: 43,8 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 42, excepto que se usó (R)-3-mercaptopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo y 1-propil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 42.

5 RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,10-7,95 (m, 1H), 7,70-7,60 (m, 1H), 6,90-6,50 (m, 1H), 6,30-6,05 (m, 1H), 5,80-5,50 (m, 1H), 4,42-4,20 (m, 1H), 4,10-4,00 (m, 2H), 3,95-3,60 (m, 2H), 3,50-3,30 (m, 1H), 2,28-2,20 (m, 1H), 2,08-1,80 (m, 4H), 1,77-1,50 (m, 2H), 0,96-0,81 (m, 3H)

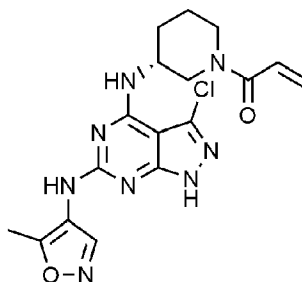
Ejemplo 116: Preparación de (R)-1-(3-((3-cloro-6-(isoxazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)tio)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



10 Un compuesto del título (9,8 mg, rendimiento: 48,1 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 42, excepto que se usó (R)-3-mercaptopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo e isoxazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 42.

RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 9,20-9,10 (m, 1H), 8,56 (s, 1H), 6,90-6,53 (m, 1H), 6,30-6,10 (m, 1H), 5,80-5,50 (m, 1H), 4,70-3,62 (m, 5H), 2,00-1,80 (m, 1H), 1,79-1,65 (m, 2H), 1,63-1,55 (m, 1H)

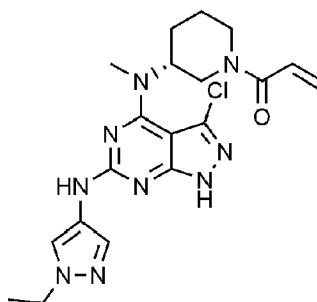
15 **Ejemplo 117: Preparación de (R)-1-(3-((3-cloro-6-(isoxazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)tio)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona**



Un compuesto del título (4,2 mg, rendimiento: 20,8 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 42, excepto que se usó 5-metilisoxazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 42.

20 RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,70-8,66 (m, 1H), 6,84-6,61 (m, 1H), 6,26-6,11 (m, 1H), 5,79-5,59 (m, 1H), 4,32-4,28 (m, 1H), 3,96-3,84 (m, 2H), 3,63-3,43 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,10-2,04 (m, 1H), 1,92-1,83 (m, 2H), 1,65-1,63 (m, 1H)

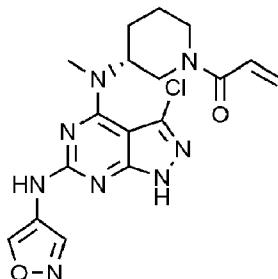
Ejemplo 118: Preparación de (R)-1-(3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)(metil)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



25 Un compuesto del título (9,5 mg, rendimiento: 44,3 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 42, excepto que se usó (R)-3-(metilamino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo y se usó 1-etil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 42.

RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,91 (s, 1H), 7,57-7,55 (m, 1H), 6,83-6,67 (m, 1H), 6,24-6,13 (m, 1H), 5,77-5,64 (m, 1H), 4,74-4,52 (m, 2H), 4,11-4,09 (m, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,10-2,62 (m, 2H), 2,00-1,92 (m, 3H), 1,63-1,62 (m, 1H), 1,43 (t, 3H)

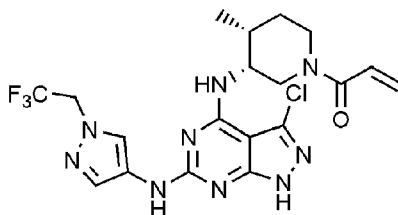
5 **Ejemplo 119: Preparación de (R)-1-(3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il(metil)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona**



Un compuesto del título (8,7 mg, rendimiento: 43,3 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 42, excepto que se usó (R)-3-(metilamino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo e isoxazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 42.

10 RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 9,03 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 6,84-6,72 (m, 1H), 6,24-6,16 (m, 1H), 5,78-5,67 (m, 1H), 4,82-4,56 (m, 2H), 4,21-4,13 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,11-2,99 (m, 1H), 2,05-1,94 (m, 3H), 1,61-1,60 (m, 2H)

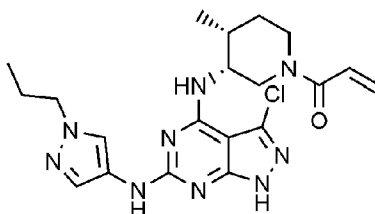
Ejemplo 120: Preparación de 1-((3R,4R)-3-((3-cloro-6-((1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



15 Un compuesto del título (8,1 mg, rendimiento: 33,4 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 42, excepto que se usó 1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina y (3R,4R)-3-amino-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en el ejemplo 42.

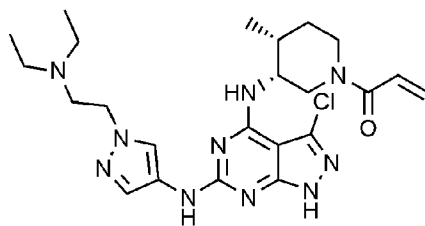
20 RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,11 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,86-6,42 (m, 1H), 6,20-6,02 (m, 1H), 5,77-5,42 (m, 1H), 4,66-4,38 (m, 2H), 4,21-4,11 (m, 1H), 3,39-3,35 (m, 1H), 3,12-2,85 (m, 1H), 2,19-2,14 (m, 2H), 2,08-2,00 (m, 1H), 1,76-1,74 (m, 1H), 1,61-1,56 (m, 1H), 1,05-1,04 (d, $J = 5$ Hz, 3H)

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



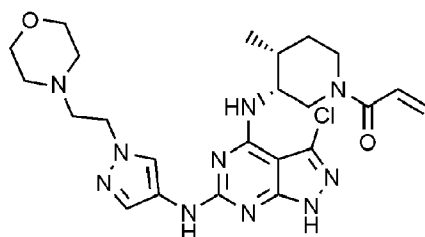
25 Un compuesto del título (7,1 mg, rendimiento: 32,1 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 42, excepto que se usó 1-propil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina y (3R,4R)-3-amino-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en el ejemplo 42.

30 RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,95 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,86-6,42 (m, 1H), 6,19-6,01 (m, 1H), 5,77-5,42 (m, 1H), 4,68-4,12 (m, 3H), 4,08-4,05 (m, 2H), 3,40-3,36 (m, 1H), 3,12-2,84 (m, 1H), 2,20-2,17 (m, 1H), 1,87-1,83 (m, 2H), 1,76-1,74 (m, 1H), 1,61-1,56 (m, 1H), 1,05-1,04 (d, $J = 5$ Hz, 3H), 0,95-0,89 (m, 3H)

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

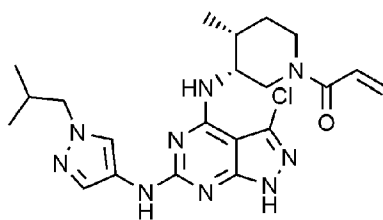
5 Un compuesto del título (6,4 mg, rendimiento: 25,7 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 42, excepto que se usó 1-(2-(dietilamino)etil)-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina y (3R,4R)-3-amino-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en el ejemplo 42.

10 RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,02 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,87-6,43 (m, 1H), 6,20-6,02 (m, 1H), 5,77-5,42 (m, 1H), 4,71-4,20 (m, 5H), 3,39-3,35 (m, 1H), 3,15-3,00 (m, 3H), 2,90-2,85 (m, 1H), 2,78-2,63 (m, 4H), 2,20-2,17 (m, 1H), 1,78-1,75 (m, 1H), 1,61-1,58 (m, 1H), 1,45-1,41 (m, 1H), 1,13-1,10 (m, 4H), 1,05-1,04 (d, J = 5 Hz, 3H)

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

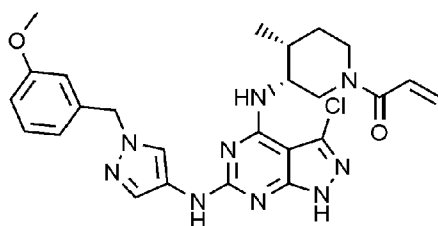
15 Un compuesto del título (12,4 mg, rendimiento: 48,2 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 42, excepto que se usó 1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina y (3R,4R)-3-amino-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en el ejemplo 42.

20 RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,00 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,87-6,44 (m, 1H), 6,21-6,02 (m, 1H), 5,76-5,42 (m, 1H), 4,70-4,24 (m, 5H), 3,69-3,63 (m, 4H), 3,40-3,38 (m, 1H), 3,12-2,85 (m, 1H), 2,81-2,75 (m, 2H), 2,50-2,45 (m, 4H), 2,19-2,17 (m, 1H), 2,03-2,02 (m, 1H), 1,76-1,74 (m, 1H), 1,44-1,40 (m, 1H), 1,05-1,04 (d, J = 5 Hz, 3H)

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

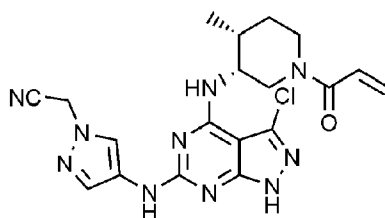
25 Un compuesto del título (8,3 mg, rendimiento: 36,2 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 42, excepto que se usó 1-isobutil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina y (3R,4R)-3-amino-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en el ejemplo 42.

30 RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,94 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,87-6,43 (m, 1H), 6,20-6,02 (m, 1H), 5,78-5,42 (m, 1H), 4,69-4,11 (m, 3H), 3,90-3,89 (d, J = 5 Hz, 2H), 3,40-3,35 (m, 1H), 3,14-2,83 (m, 1H), 2,18-2,11 (m, 2H), 1,75-1,73 (m, 1H), 1,48-1,41 (m, 1H), 1,05-1,04 (d, J = 5 Hz, 3H), 0,94-0,93 (d, J = 5 Hz, 6H)

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

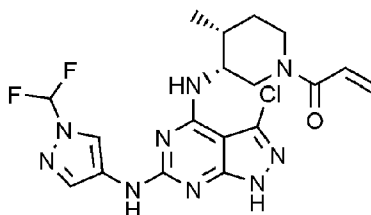
5 Un compuesto del título (9,8 mg, rendimiento: 37,7 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 42, excepto que se usó 1-(3-metoxibencil)-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina y (3R,4R)-3-amino-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en el ejemplo 42.

10 RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,99 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,28-7,25 (m, 1H), 6,88-6,80 (m, 3H), 6,87-6,43 (m, 1H), 6,19-6,00 (m, 1H), 5,75-5,38 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,71-4,11 (m, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,32-3,30 (m, 1H), 3,14-2,83 (m, 1H), 2,18-2,06 (m, 1H), 1,75-1,72 (m, 1H), 1,60-1,58 (m, 1H), 1,02-1,01 (d, *J* = 5 Hz, 3H)

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

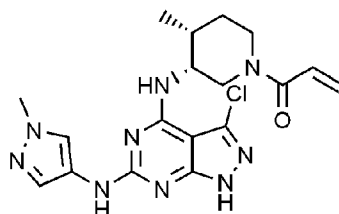
15 Un compuesto del título (4,1 mg, rendimiento: 18,7 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 42, excepto que se usó 2-(4-amino-1H-pirazol-1-il)acetonitrilo en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina y (3R,4R)-3-amino-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en el ejemplo 42.

20 RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,12 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 6,87-6,42 (m, 1H), 6,18-6,01 (m, 1H), 5,77-5,41 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,76-4,10 (m, 3H), 3,41-337 (m, 1H), 3,15-2,84 (m, 1H), 2,20-2,19 (m, 1H), 1,76-1,74 (m, 1H), 1,50-1,41 (m, 1H), 1,05-1,04 (d, *J* = 5 Hz, 3H)

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

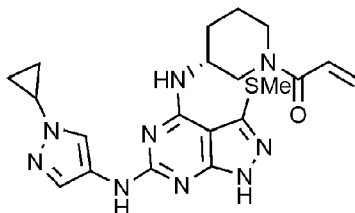
25 Un compuesto del título (10,2 mg, rendimiento: 45,1 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 42, excepto que se usó 1-difluorometil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina y (3R,4R)-3-amino-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en el ejemplo 42.

30 RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,40 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,40 (t, *J* = 60 Hz, 1H), 6,87-6,41 (m, 1H), 6,19-6,00 (m, 1H), 5,76-5,41 (m, 1H), 4,75-4,11 (m, 3H), 3,41-337 (m, 1H), 3,13-2,82 (m, 1H), 2,20-2,19 (m, 1H), 1,76-1,74 (m, 1H), 1,47-1,40 (m, 1H), 1,05-1,04 (d, *J* = 5 Hz, 3H)

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

5 Un compuesto del título (8,0 mg, rendimiento: 38,5 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 42, excepto que se usó (3R,4R)-3-amino-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo y 1-metil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 42.

RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,91 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,87-6,41 (m, 1H), 6,19-6,00 (m, 1H), 5,77-5,40 (m, 1H), 4,69-4,38 (m, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,40-3,37 (m, 1H), 3,12-2,83 (m, 1H), 2,20-2,17 (m, 1H), 2,03-2,02 (m, 1H), 1,75-1,73 (m, 1H), 1,50-1,40 (m, 1H), 1,05-1,04 (d, J = 5 Hz, 3H)

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

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

15 Después de que se disolviera 4,6-dicloro-3-(metiltio)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (300,0 mg, 1,3 mmol) en etanol (3 ml), se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (333,4 μl, 1,9 mmol) y (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (383,4 mg, 1,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 12 horas. La capa orgánica se aisló, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo se aisló mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (403,2 mg, rendimiento: 79,4 %).

20 RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 4,77-4,59 (m, 1H), 4,30-4,25 (m, 1H), 3,86-3,65 (m, 2H), 3,54-3,51 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,05-1,92 (m, 2H), 1,75-1,66 (m, 2H), 1,43-1,22 (m, 9H)

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

25 A (R)-3-((6-cloro-3-(metiltio)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (403,2 mg, 1,0 mmol), se le añadió solución de ácido clorhídrico 6 N (2,0 ml, cantidad excesiva) disuelta en metanol. Tras agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla de reacción se concentró y la reacción posterior se llevó a cabo sin aislamiento.

RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 4,60-4,57 (m, 1H), 3,64-3,61 (m, 1H), 3,44-3,34 (m, 1H), 3,16-2,97 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,20-2,07 (m, 2H), 1,98-1,80 (m, 2H)

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

35 Después de que se disolviera clorhidrato de (R)-6-cloro-3-(metiltio)-N-(piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (339,6 mg, 1,0 mmol) en una solución mixta 3:1 de tetrahidrofurano: agua destilada (4 ml), se le añadió bicarbonato de sodio (255,3 mg, 1,1 mmol) a -20 °C y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió lentamente gota a gota cloruro de acrilóilo (86,4 μl, 1,1 mmol) a la mezcla de reacción y después se agitó a -20 °C durante 1 hora. La capa orgánica se aisló, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo se aisló mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (207,0 mg, rendimiento 58,1 %).

RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 6,83-6,72 (m, 1H), 6,22-6,12 (m, 1H), 5,78-5,62 (m, 1H), 4,79-4,26 (m, 1H), 4,10-4,02 (m, 1H), 3,80-3,60 (m, 3H), 2,57 (d, 3H), 2,11-1,93 (m, 2H), 1,88-1,72 (m, 2H)

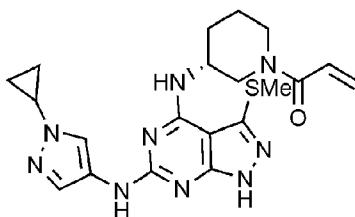
40

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

Se disolvieron (R)-1-(3-((6-cloro-3-(metiltio)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (30,0 mg, 0,09 mmol) y 1-ciclopropil-1H-pirazol-4-amina (9,6 mg, 0,08 mmol) en 2-butanol (2,0 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (5,2 µl, 0,07 mmol) a la mezcla de reacción, seguido de reacción a 120 °C durante 3 horas y después el disolvente se concentró. Esta mezcla de reacción se neutralizó añadiendo solución de amoníaco 7 N disuelta en metanol. El residuo se aisló mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (16,9 mg, rendimiento: 58,9 %).

RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,00 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,86-6,52 (m, 1H), 6,25-6,05 (m, 1H), 5,78-5,50 (m, 1H), 4,36-4,30 (m, 1H), 4,20-4,11 (m, 1H), 3,90-3,74 (m, 1H), 3,65-3,58 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,08-2,05 (m, 1H), 1,93-1,85 (m, 2H), 1,70-1,65 (m, 1H), 1,07-1,00 (m, 4H)

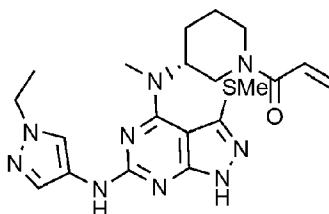
Ejemplo 130: Preparación de (R)-1-(3-((6-(isoxazol-4-ilamino)-3-(metiltio)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Un compuesto del título (9,8 mg, rendimiento: 48,9 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 129, excepto que se usó isoxazol-4-amina en lugar de 1-ciclopropil-1H-pirazol-4-amina en el ejemplo 129.

RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 9,10-9,00 (m, 1H), 8,52-8,45 (m, 1H), 6,90-6,50 (m, 1H), 6,30-6,02 (m, 1H), 5,80-5,50 (m, 1H), 4,40-4,25 (m, 1H), 4,20-3,40 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 2,10-1,98 (m, 1H), 1,97-1,60 (m, 3H)

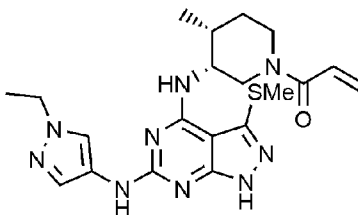
Ejemplo 131: Preparación de (R)-1-(3-((6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-3-(metiltio)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)(metil)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Un compuesto del título (6,4 mg, rendimiento: 28,9 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 129, excepto que se usó (R)-3-(metilamino) piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo y 1-etil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 1-ciclopropil-1H-pirazol-4-amina en el ejemplo 129.

RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,98-7,90 (m, 1H), 7,60-7,50 (m, 1H), 6,85-6,57 (m, 1H), 6,22-6,05 (m, 1H), 5,77-5,55 (m, 1H), 4,70-4,40 (m, 2H), 4,20-4,05 (m, 3H), 3,40-2,60 (m, 5H), 2,54 (s, 3H), 2,10-1,85 (m, 3H), 1,70-1,50 (m, 1H), 1,45-1,35 (m, 3H)

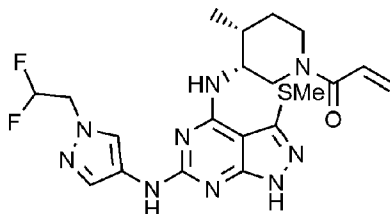
Ejemplo 132: Preparación de 1-((3R,4R)-3-((6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-3-(metiltio)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Un compuesto del título (10,1 mg, rendimiento: 45,8 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 129, excepto que se usó (3R,4R)-3-amino-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo y 1-etil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 1-ciclopropil-1H-pirazol-4-amina en el ejemplo 129.

RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,15-7,90 (m, 1H), 7,62-7,55 (m, 1H), 6,90-6,38 (m, 1H), 6,20-5,90 (m, 1H), 5,80-5,30 (m, 1H), 4,80-4,35 (m, 3H), 4,20-4,07 (m, 2H), 3,40-3,20 (m, 1H), 3,10-2,70 (m, 1H), 2,54-2,40 (m, 3H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,80-1,70 (m, 1H), 1,50-1,38 (m, 4H), 1,10-0,98 (m, 3H)

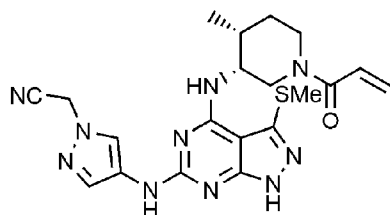
5 **Ejemplo 133: Preparación de 1-((3R,4R)-3-((6-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-3-(metiltio)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona**



Un compuesto del título (5,2 mg, rendimiento: 21,6 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 129, excepto que se usó (3R,4R)-3-amino-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo y 1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-amina en lugar de 1-ciclopropil-1H-pirazol-4-amina en el ejemplo 129.

10 RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,10-8,00 (m, 1H), 7,70-7,62 (m, 1H), 6,90-6,35 (m, 1H), 6,30-5,90 (m, 2H), 5,80-5,30 (m, 1H), 4,75-4,35 (m, 5H), 4,20-3,30 (m, 1H), 3,10-2,80 (m, 1H), 2,50-2,40 (m, 3H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,80-1,40 (m, 2H), 1,10-1,00 (m, 3H)

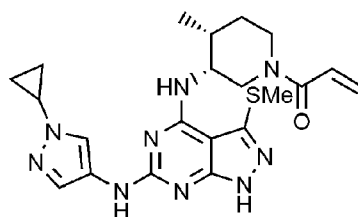
Ejemplo 134: Preparación de 2-(4-(((3R,4R)-1-acriloil-4-metilpiperidin-3-il)amino)-3-(metiltio)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetonitrilo



15 Un compuesto del título (10,3 mg, rendimiento: 45,5 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 129, excepto que se usó (3R,4R)-3-amino-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo y 2-(4-amino-1H-pirazol-1-il)acetonitrilo en lugar de 1-ciclopropil-1H-pirazol-4-amina en el ejemplo 129.

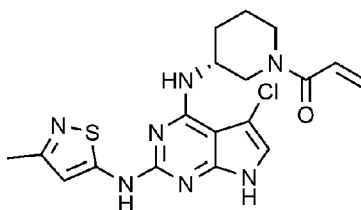
20 RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,20-8,10 (m, 1H), 7,72-7,62 (m, 1H), 6,90-6,35 (m, 1H), 6,20-5,90 (m, 1H), 5,80-5,35 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,80-4,35 (m, 3H), 4,20-3,30 (m, 1H), 3,13-2,75 (m, 1H), 2,50-2,40 (m, 3H), 2,25-2,18 (m, 1H), 1,80-1,40 (m, 2H), 1,20-1,10 (m, 3H)

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



25 Un compuesto del título (5,2 mg, rendimiento: 21,6 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 129, excepto que se usó (3R,4R)-3-amino-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en el ejemplo 129.

30 RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,10-7,90 (m, 1H), 7,60-7,50 (m, 1H), 6,90-6,35 (m, 1H), 6,20-5,95 (m, 1H), 5,80-5,35 (m, 1H), 4,80-4,10 (m, 3H), 3,60-3,50 (m, 1H), 3,40-2,75 (m, 2H), 2,50-2,40 (m, 3H), 2,25-2,18 (m, 1H), 1,80-1,40 (m, 2H), 1,10-1,00 (m, 7H)

Ejemplo 136: Preparación de 3-((3S,4R)-3-((3-cloro-6-(1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-4-fluoropiperidin-1-il)-3-oxopropenonitrilo

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

- 5 Se disolvieron 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (5,0 g, 26,6 mmol) y N-clorosuccinimida (5,3 g, 39,9 mmol) en N,N-dimetilformamida (50,0 ml) y después se agitaron a temperatura ambiente durante 24 horas. La capa orgánica se aisló, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo se aisló mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (5,5 g, rendimiento: 93,4 %).

RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,54 (s, 1H)

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

- Después de que se disolviera 2,4,5-tricloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (2,2 g, 9,9 mmol) en N,N-dimetilformamida, se le añadió gota a gota hidruro de sodio (262,0 mg, 10,9 mmol) a 0 °C. Tras agitar durante 30 minutos, se añadió gota a gota (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (1,7 ml, 9,89 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y 30 minutos. Entonces, la capa orgánica se aisló, se trató con sulfato de sodio, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo se aisló mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (2,0 g, rendimiento: 58,3 %).

RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,74 (s, 1H), 5,60-5,59 (m, 2H), 3,59-3,58 (m, 2H), 0,91-0,89 (m, 2H), 0,01 (m, 9H)

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

- 20 Se disolvieron (R)-3-((2,5-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,0 g, 5,7 mmol), (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,4 g, 3,97 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,5 ml, 5,96 mmol) en etanol (30,0 ml) y después se agitaron a 105 °C durante 7 horas. El residuo se aisló mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (2,2 g, rendimiento: 74,4 %).

- 25 RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,24 (s, 1H), 5,48-5,43 (m, 2H), 4,30-4,10 (m, 1H), 3,80-3,50 (m, 5H), 2,08-1,90 (m, 1H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,79-1,70 (m, 1H), 1,69-1,60 (m, 1H), 1,57-1,01 (m, 10H), 0,90-0,81 (m, 2H), 0,01 (m, 9H)

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

- 30 Se disolvieron (R)-3-((2,5-dicloro-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (200,0 mg, 0,39 mmol), 3-metilisotiazol-5-amina (39,8 mg, 0,35 mmol), tris(dibencilideno)acetato de paladio (18,0 mg, 0,002 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (18,5 mg, 0,39 equiv.) y carbonato de potasio (118,0 mg, 0,86 equiv.) en *t*-butanol, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos, seguido de agitación a 105 °C durante 24 horas. Entonces, la solución de reacción se filtró a través de celite mientras se disolvía en metanol y después se aisló mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (120,0 mg, rendimiento: 52,0 %).

- 35 RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,00 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,52-6,48 (m, 2H), 4,55-4,20 (m, 1H), 4,08-3,85 (m, 1H), 3,70-3,50 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,98-1,55 (m, 3H), 1,50-1,10 (m, 9H), 0,91-0,83 (m, 2H), 0,01 (m, 9H)

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

- 40 Después de que se disolviera (R)-3-((5-cloro-2-((3-metilisotiazol-5-il)amino)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (567,0 mg, 1,76 mmol) en diclorometano se le añadió gota a gota ácido trifluoroacético (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 12 horas. Después de que se identificara la desaparición del material de partida mediante TLC, la mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo y H_2O . La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y después se concentró a presión reducida para obtener un compuesto del título (100,0 mg, rendimiento: 29,0 %).

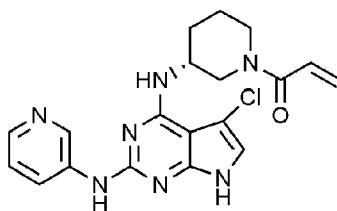
- 45 RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,05-6,92 (m, 1H), 6,60-6,50 (m, 1H), 4,40-4,20 (m, 1H), 3,33-3,25 (m, 1H), 2,98-2,90 (m, 1H), 2,70-2,55 (m, 1H), 2,40-2,30 (m, 3H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,90-1,72 (m, 2H), 1,71-1,54 (m, 2H)

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

5 Después de que se disolviera (R)-5-cloro-N2-(3-metilisotiazol-5-il)-N4-(piperidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina (40,0 mg, 0,11 mmol) en una solución mixta 20:3 de tetrahidrofurano: H₂O, se le añadió bicarbonato de sodio (27,7 mg, 0,33 equiv.) a 0 °C y después se agitó durante 15 minutos. Se añadió cloruro de acrililo (8,9 µl, 0,11 equiv.) a la mezcla de reacción y después se agitó a 0 °C durante 15 minutos. La capa orgánica se aisló, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo se aisló mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (4,2 mg, rendimiento 9,2 %).

10 RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 6,88-6,50 (m, 3H), 6,35-6,02 (m, 1H), 5,80-5,45 (m, 1H), 4,60-4,50 (m, 1H), 3,90-3,75 (m, 2H), 3,65-3,50 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,99-1,60 (m, 4H)

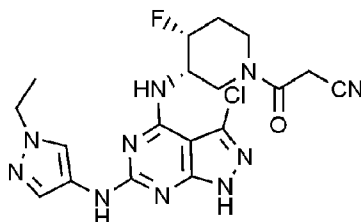
Ejemplo 137: Preparación de (R)-1-(3-((5-cloro-2-(piridin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



15 Un compuesto del título (33,1 mg, rendimiento: 23,5 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 136, excepto que se usó piridin-3-amina en lugar de 3-metilisotiazol-5-amina en el ejemplo 136.

RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,95-8,88 (m, 1H), 8,35-8,23 (m, 1H), 8,10-8,00 (m, 1H), 7,38-7,27 (m, 1H), 7,02-6,50 (m, 2H), 6,30-6,00 (m, 1H), 5,80-5,40 (m, 1H), 4,70A,55 (m, 1H), 4,40A,27 (m, 1H), 3,90-3,40 (m, 3H), 2,15-1,55 (m, 4H)

20 **Ejemplo 138: Preparación de 3-((3S,4R)-3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazolo-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-fluoropiperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo**



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

25 Se disolvieron 4,6-dicloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (5,0 g, 26,5 mmol) y N-clorosuccinimida (5,3 g, 39,7 mmol) en N,N-dimetilformamida (50,0 ml) y después se agitaron a temperatura ambiente durante 24 horas. La capa orgánica se aisló, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo se aisló mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (3,3 g, rendimiento 56,0 %).

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,07 (s, 1H), 7,94 (s, 1H)

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

30 Después de que se disolviera 3,4,6-tricloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (350,0 mg, 1,5 mmol) en etanol (50 ml), se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (391,8 µl, 2,3 mmol) y (3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (490,9 mg, 2,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 12 horas. La capa orgánica se aisló, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo se aisló mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (350,0 mg, rendimiento: 57,7 %).

35 RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 5,10-5,00 (m, 1H), 4,58-4,50 (m, 1H), 3,85-3,80 (m, 1H), 3,26-3,16 (m, 3H), 2,10-1,89 (m, 2H), 1,46 (s, 9H)

Etapa 3: Preparación de (3S,4R)-3-(3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato

Se disolvieron (3S,4R)-3-((3,6-dicloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (150,0 mg, 0,4 mmol) y 1-etil-1H-pirazol-4-amina (31,6 mg, 0,3 mmol) en 2-butanol (3,0 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (26,2 μ l, 0,3 mmol) a la mezcla de reacción, seguido de reacción a 120 °C durante 5 horas y después el disolvente se concentró. Esta mezcla de reacción se neutralizó añadiendo solución de amoníaco 7 N disuelta en metanol. El residuo se aisló mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (49,8 mg, rendimiento: 36,8 %).

RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,97 (s, 1H) 7,56 (s, 1H), 5,10-5,00 (m, 1H), 4,55-4,35 (m, 1H), 4,16-4,09 (m, 2H), 3,90-3,50 (m, 2H), 3,16-2,95 (m, 1H), 2,20-1,85 (m, 3H), 1,46-1,22 (m, 12H)

Etapa 4: Preparación de clorhidrato de 3-cloro-N6-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-N4-((3S,4R)-4-fluoropiperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6-diamina

A (3S,4R)-3-(3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato (45,0 mg, 0,09 mmol) se le añadió solución de ácido clorhídrico 6 N (2,0 ml, exceso) disuelta en metanol. Tras agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla de reacción se concentró y la reacción posterior se llevó a cabo sin aislamiento.

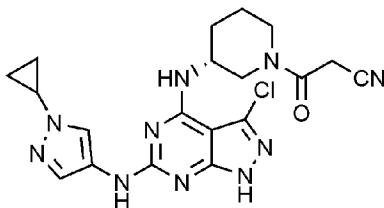
RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,97 (s, 1H) 7,56 (s, 1H), 5,10-5,00 (m, 1H), 4,55-4,35 (m, 1H), 4,16-4,09 (m, 2H), 3,90-3,50 (m, 2H), 3,16-2,95 (m, 1H), 2,20-1,85 (m, 3H), 1,46-1,39 (m, 3H)

Etapa 5: Preparación de 3-((3S,4R)-3-(3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-fluoropiperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo

Después de que se disolviera ácido 2-cianoacético (20,9 mg, 0,2 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (93,5 mg, 0,3 mmol), se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (51,6 μ l, 0,6 mmol) y clorhidrato de 3-cloro-N6-(1-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6-diamina (85,3 mg, 0,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La capa orgánica se aisló, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo se aisló mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (60,0 mg, rendimiento: 65,5 %).

RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,95 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 5,07-5,05 (m, 1H), 4,49-4,37 (m, 1H), 4,17-4,13 (m, 2H), 3,59-3,40 (m, 2H), 3,16-2,94 (m, 1H), 2,80 (s, 2H), 2,25-2,15 (m, 1H), 2,10-1,90 (m, 2H), 1,46-1,43 (m, 3H)

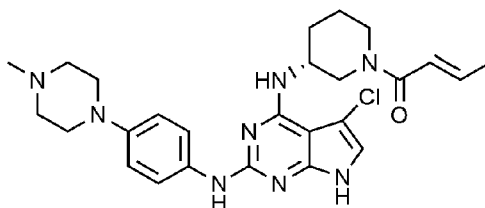
Ejemplo 139: Preparación de (R)-3-(3-((3-cloro-6-((1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo



Un compuesto del título (7,9 mg, rendimiento: 35,7 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 138, excepto que se usó (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en lugar de (3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo y 1-ciclopropil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 1-etil-1H-pirazol-4-amina en el ejemplo 138.

RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,00 (s, 1H), 7,58-7,54 (m, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,50-4,00 (m, 3H), 3,64-3,59 (m, 2H), 3,19-3,14 (m, 2H), 2,20-2,01 (m, 2H), 1,91-1,80 (m, 3H), 1,72-7,60 (m, 3H)

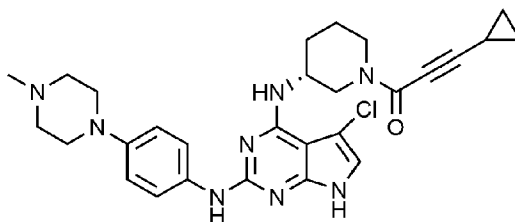
Ejemplo 140: Preparación de (R,E)-1-(3-((5-cloro-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)but-2-en-1-ona



Un compuesto del título (11,6 mg, rendimiento: 45,7 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 138, excepto que se usó 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina en lugar de 4,6-dicloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina, (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en lugar de (3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en lugar de 1-etil-1H-pirazol-4-amina y ácido (E)-but-2-enoico en lugar de ácido 2-cianoacético en el ejemplo 138.

RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,65-7,50 (m, 2H), 6,90-6,80 (m, 2H), 6,78-6,70 (m, 1H), 6,65-6,45 (m, 1H), 6,20-6,10 (m, 1H), 4,40-4,20 (m, 1H), 3,85-3,40 (m, 3H), 3,20-3,05 (m, 4H), 2,70-2,55 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,10-1,50 (m, 8H)

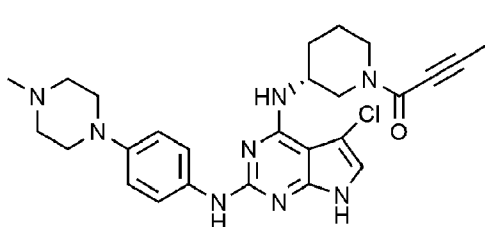
Ejemplo 141: Preparación de (R)-1-(3-((5-cloro-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-3-ciclopropilprop-2-in-1-ona



Un compuesto del título (7,8 mg, rendimiento: 29,3 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 138, excepto que se usó 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina en lugar de 4,6-dicloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina, (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en lugar de (3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en lugar de 1-etil-1H-pirazol-4-amina y ácido 3-ciclopropilpropiónico en lugar de ácido 2-cianoacético en el ejemplo 138.

RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,60-7,50 (m, 2H), 7,00-6,90 (m, 2H), 6,80-6,70 (m, 1H), 4,40-4,20 (m, 2H), 4,10-3,80 (m, 2H), 3,60-3,35 (m, 1H), 3,20-3,10 (m, 4H), 2,70-2,60 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,10-1,50 (m, 4H), 1,15-0,40 (m, 5H)

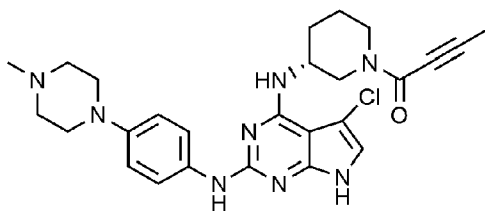
Ejemplo 142: Preparación de (R)-1-(3-((5-cloro-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)pent-2-in-1-ona



Un compuesto del título (7,5 mg, rendimiento: 28,9 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 138, excepto que se usó 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina en lugar de 4,6-dicloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina, (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en lugar de (3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en lugar de 1-etil-1H-pirazol-4-amina y ácido pent-2-inoico en lugar de ácido 2-cianoacético en el ejemplo 138.

RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,60-7,50 (m, 2H), 6,97-6,90 (m, 2H), 6,80-6,70 (m, 1H), 4,40-3,80 (m, 4H), 3,60-3,40 (m, 1H), 3,20-3,10 (m, 4H), 2,70-2,60 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,12-1,45 (m, 6H), 1,25-0,80 (m, 3H)

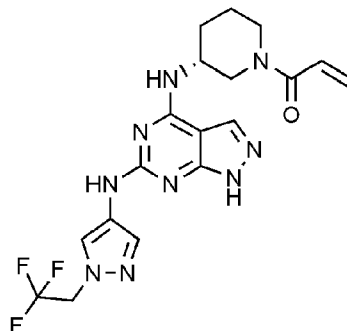
Ejemplo 143: Preparación de (R)-1-(3-((5-cloro-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)but-2-in-1-ona



Un compuesto del título (6,2 mg, rendimiento: 24,3 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 138, excepto que se usó 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina en lugar de 4,6-dicloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina, (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en lugar de (3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en lugar de 1-etil-1H-pirazol-4-amina y ácido but-2-inoico en lugar de ácido 2-cianoacético en el ejemplo 138.

RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,60-7,50 (m, 2H), 7,00-6,90 (m, 2H), 6,78-6,70 (m, 1H), 4,40-3,70 (m, 4H), 3,60-3,40 (m, 1H), 3,20-3,10 (m, 4H), 2,70-2,60 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,15-1,55 (m, 7H)

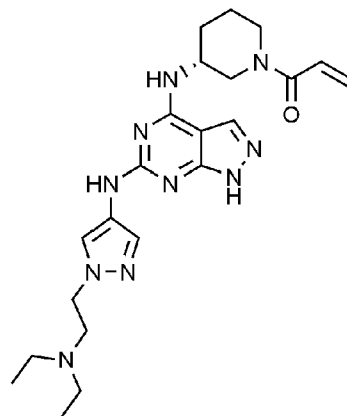
Ejemplo 144: Preparación de (R)-1-(3-((6-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Un compuesto del título (5,3 mg, rendimiento: 24,5 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 30, excepto que se usó 1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 30.

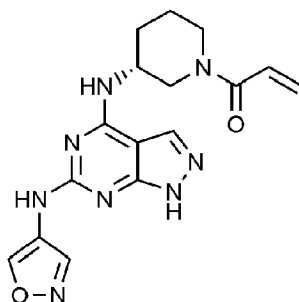
RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,20-8,01 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,69-7,60 (m, 1H), 6,86-6,80 (m, 1H), 6,28-6,07 (m, 1H), 5,80-5,51 (m, 1H), 4,27-4,02 (m, 4H), 3,50-3,16 (m, 1H), 2,67-2,15 (m, 2H), 1,97-1,92 (m, 1H), 1,79-1,72 (m, 1H), 1,61-1,60 (m, 1H), 1,31-1,27 (m, 1H)

Ejemplo 145: Preparación de (R)-1-(3-((6-((1-(2-dietilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



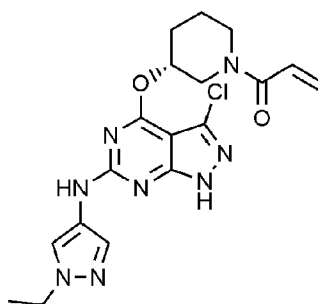
Un compuesto del título (4,9 mg, rendimiento: 21,7 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 30, excepto que se usó 1-(2-(dietilamino)etil)-1H-pirazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en el ejemplo 30.

RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,03-7,99 (m, 2H), 7,61-7,60 (m, 1H), 6,85-6,58 (m, 1H), 6,26-6,07 (m, 1H), 5,79-5,54 (m, 1H), 4,25-4,20 (m, 3H), 4,08-4,05 (m, 2H), 3,27-3,17 (m, 1H), 3,06-2,99 (m, 2H), 2,72-2,66 (m, 4H), 2,20-2,15 (m, 2H), 2,03-1,95 (m, 1H), 1,80-1,66 (m, 2H), 1,10 (t, 6H)

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

5 Un compuesto del título (7,1 mg, rendimiento: 39,9 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 30, excepto que se usó isoxazol-4-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina.

RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 9,07 (s, 1H), 8,51-8,50 (m, 1H), 7,94-7,92 (m, 1H), 6,85-6,55 (m, 1H), 6,27-6,09 (m, 1H), 5,79-5,56 (m, 1H), 4,27-4,04 (m, 3H), 3,48-3,20 (m, 2H), 2,20-2,16 (m, 2H), 1,80-1,61 (m, 2H)

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

10

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

15 Se disolvieron 4,6-dicloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (2,5 g, 13,3 mmol) y N-clorosuccinimida (2,7 g, 19,9 mmol) en N,N-dimetilformamida (30,0 ml) y después se agitaron a temperatura ambiente durante 24 horas. La capa orgánica se aisló, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo se aisló mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (1,6 g, rendimiento: 56,0 %).

Etapa 2: Preparación de 3,4,6-tricloro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

20 Se disolvió 3,4,6-tricloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (13 g, 5,8 mmol) en N,N-dimetilformamida (10,0 ml), a la que se le añadió hidruro de sodio (207,1 mg, 8,6 equiv.) y después se agitó durante 30 minutos. A esta mezcla de reacción se le añadió (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (840,0 μl , 5,8 mmol), seguido de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas, a la que se le añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica aislada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aisló mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (1,6 g, rendimiento: 81,0 %).

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 5,69 (s, 2H), 3,66 (t, 2H), 0,92 (t, 2H), -0,05 (s, 9H)

25 Etapa 3: Preparación de (R)-3-((3,6-dicloro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

30 Se disolvió (R)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (800,0 mg, 2,26 mmol) en tetrahidrofurano (10,0 ml) y después se enfrió hasta 0 °C en un baño de hielo. Se añadió hidruro de sodio (303,2 mg, 4,52 mmol) a la mezcla de reacción y después se agitó durante 30 minutos. Posteriormente, se añadió 3,4,6-tricloro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (1,3 g, 2,0 equiv.) y después se agitó durante 2 horas, a la que se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica aislada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aisló mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (1,3 g, rendimiento: 67,7 %).

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 5,64 (s, 2H), 5,47-5,35 (m, 1H), 4,02-4,00 (m, 1H), 3,77-3,74 (m, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,51-3,40 (m, 1H), 3,21 (s, 1H), 2,02-1,98 (m, 2H), 1,61 (s, 1H), 1,44-1,21 (m, 10H), 0,92 (t, 2H), -0,05 (s, 9H)

35

Etapa 4: Preparación de (R)-3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Después de que se disolviera (R)-3-((3,6-dicloro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (250,0 mg, 0,48 mmol) en *tert*-butanol (3,0 ml), se le añadieron 1-etil-1H-pirazol-4-amina (64 mg, 0,53 mmol), tris(dibencilidenaetona)dipaladio (44,9 mg, 0,024 mmol), 2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (23,8 mg, 0,048 mmol) y carbonato de potasio (135,4 mg, 0,96 mmol) y después se hizo reaccionar a 110 °C durante 12 horas, a lo que se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica aislada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aisló mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (182,0 mg, rendimiento: 62,5 %).

5
10 RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,54 (s, 1H), 7,30-7,06 (m, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,17-4,12 (m, 2H), 3,98-3,68 (m, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,46-3,45 (m, 1H), 3,21-3,20 (m, 1H), 2,12-1,96 (m, 3H), 1,60-1,22 (m, 13H), 0,92 (t, 2H), -0,05 (s, 9H)

Etapa 5: Preparación de (R)-3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

15 Después de que se disolviera (R)-3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (182,0 mg, 0,30 mmol) en tetrahidrofurano (2,0 ml), se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (2,0 ml, cantidad excesiva) y después se agitó durante 20 horas. Después se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica aislada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aisló mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (126,0 mg, rendimiento: 87,5 %).

20 RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,56 (s, 1H), 7,29-7,05 (m, 1H), 5,19 (s, 1H), 3,95-3,65 (m 2H), 3,64 (t, 2H), 3,46-3,45 (m, 1H), 3,23-3,20 (m, 1H), 2,10-1,94 (m, 3H), 1,59-1,20 (m, 13H)

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

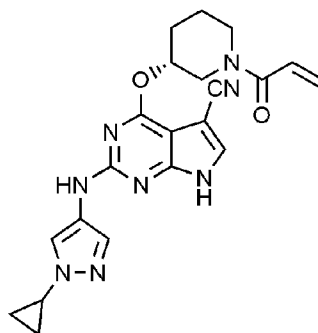
25 Se disolvió (R)-3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (126,0 mg, 0,27 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 ml), seguido de la adición de HCl 4 N en dioxano (3,0 ml, cantidad excesiva). La mezcla después se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto de reacción se concentró para obtener un compuesto del título (98,1 mg, rendimiento: 100 %).

30 RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,58 (s, 1H), 7,25-7,06 (m, 1H), 5,24 (s, 1H), 3,94-3,64 (m, 5H), 3,50-3,45 (m, 1H), 3,25-3,20 (m, 1H), 2,12-1,96 (m, 3H), 1,60-1,22 (m, 4H)

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

35 Después de que se disolviera clorhidrato de (R)-3-cloro-N-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-4-(piperidin-3-iloxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-amina (30,0 mg, 0,07 mmol) en THF: H₂O = 3:1 (1,0/0,3 ml), se le añadió bicarbonato de sodio (20,7 mg, 0,22 mmol) a -20 °C y después se agitó durante 30 minutos. Se añadió cloruro de acrililoilo (8,0 µl, 0,8 mmol) a la mezcla de reacción, seguido de agitación a -20 °C durante 1 hora, a la que se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica aislada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aisló mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (4,9 mg, rendimiento: 15,3 %).

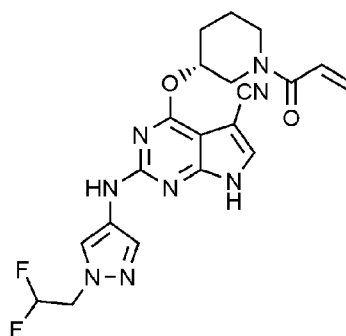
40 RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,05 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,85-6,55 (m, 1H), 6,17-6,04 (m, 1H), 6,01-5,72 (m, 1H), 5,61-5,44 (m, 2H), 4,30-4,28 (m, 1H), 4,17-4,13 (m, 2H), 3,75-3,68 (m, 2H), 2,09-2,01 (m, 3H), 1,67-1,65 (m, 1H), 1,47-1,44 (m, 3H)

Ejemplo 148: Preparación de (R)-4-((1-acriloilpiperidin-3-il)oxi)-2-((1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo

5 Un compuesto del título (7,8 mg, rendimiento: 37,5 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 147, excepto que se usó 1-ciclopropil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 1-etil-1H-pirazol-4-amina y 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo en lugar de 3,4,6-tricloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina en el ejemplo 147.

RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,02-8,01 (m, 1H), 7,58-7,55 (m, 1H), 6,80-6,40 (m, 1H), 6,13-5,92 (m, 1H), 5,72-5,36 (m, 2H), 4,70-4,10 (m, 2H), 3,73-3,57 (m, 3H), 2,13-2,07 (m, 3H), 1,66-1,65 (m, 1H), 1,09-1,01 (m, 4H)

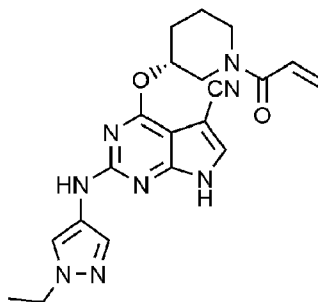
10 **Ejemplo 149: Preparación de (R)-4-((1-acriloilpiperidin-3-il)oxi)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo**



Un compuesto del título (9,0 mg, rendimiento: 40,5 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 147, excepto que se usó 1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-amina en lugar de 1-etil-1H-pirazol-4-amina en el ejemplo 147 y 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo en lugar de 3,4,6-tricloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina en la etapa 2.

15 RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,06 (s, 1H), 7,67-7,58 (m, 2H), 6,80-6,39 (m, 1H), 6,14-6,11 (m, 1H), 5,94-5,40 (m, 1H), 5,37-5,35 (m, 1H), 4,53-4,47 (m, 2H), 4,23-4,17 (m, 1H), 3,78-3,55 (m, 2H), 3,30-3,23 (m, 2H), 2,11-2,00 (m, 3H), 1,65-1,64 (m, 1H)

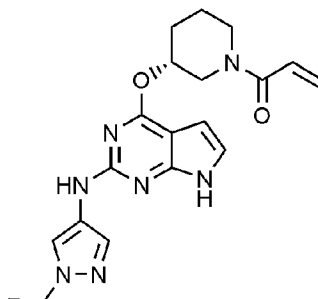
Ejemplo 150: Preparación de (R)-4-((1-acriloilpiperidin-3-il)oxi)-2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo



20 Un compuesto del título (4,3 mg, rendimiento: 21,1 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 147, excepto que se usó 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo en lugar de 3,4,6-tricloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina en el ejemplo 147.

25 RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,98 (s, 1H), 7,60-7,57 (m, 2H), 6,81-6,41 (m, 1H), 6,13-5,92 (m, 1H), 5,72-5,39 (m, 2H), 4,25-4,09 (m, 4H), 3,85-3,55 (m, 3H), 2,20-2,00 (m, 3H), 1,66-1,65 (m, 1H), 1,46-1,44 (m, 3H)

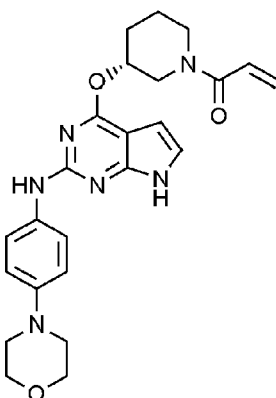
Ejemplo 151: Preparación de (R)-1-(3-((2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



5 Un compuesto del título (5,9 mg, rendimiento: 30,9 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 147, excepto que se usó 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina en lugar de 3,4,6-tricloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina en el ejemplo 147.

RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,98-7,96 (m, 1H), 7,57-7,55 (m, 1H), 6,84-6,50 (m, 2H), 6,25-6,05 (m, 2H), 5,70-5,47 (m, 2H), 4,16-4,12 (m, 4H), 3,77-3,59 (m, 2H), 2,03-1,92 (m, 3H), 1,66-1,64 (m, 1H), 1,47-1,44 (m, 3H)

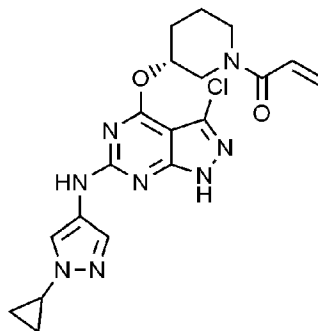
10 **Ejemplo 152: Preparación de (R)-1-(3-((2-((4-morfolinofenil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona**



Un compuesto del título (7,2 mg, rendimiento: 32,3 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 147, excepto que se usó 4-morfolinoanilina en lugar de 1-etil-1H-pirazol-4-amina y 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina en lugar de 3,4,6-tricloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina en el ejemplo 147.

15 RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,57-7,55 (m, 2H), 6,93-6,91 (m, 2H), 6,84-6,83 (m, 1H), 6,26-6,03 (m, 2H), 6,00-5,75 (m, 1H), 5,61-5,44 (m, 1H), 5,35-5,34 (m, 1H), 4,08-4,05 (m, 2H), 3,83-3,81 (m, 4H), 3,75-3,72 (m, 2H), 3,05-3,04 (m, 4H), 2,07-1,94 (m, 3H), 1,70-1,60 (m, 1H)

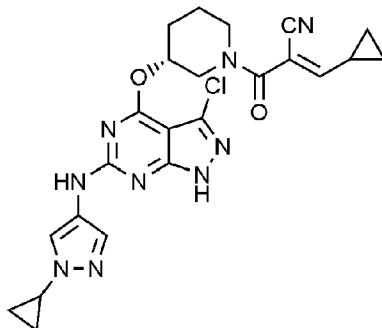
Ejemplo 153: Preparación de (R)-1-(3-((3-cloro-6-((1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



20 Un compuesto del título (7,5 mg, rendimiento: 35,2 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 147, excepto que se usó 1-ciclopropil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 1-etil-1H-pirazol-4-amina en el ejemplo 147.

RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,01 (s, 1H), 7,58-7,57 (m, 1H), 7,80-7,50 (m, 1H), 6,17-6,01 (m, 2H), 5,74-5,58 (m, 1H), 4,32-4,29 (m, 2H), 3,69-3,58 (m, 3H), 2,07-1,99 (m, 3H), 1,66-1,64 (m, 1H), 1,09-1,00 (m, 4H)

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



5

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

Un compuesto del título (102,5 mg, rendimiento: 45,8 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 147, excepto que se usó 1-ciclopropil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 1-etil-1H-pirazol-4-amina en el ejemplo 147.

10 RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 3,73-3,71 (m, 2H), 3,68-3,58 (m, 1H), 3,52-3,49 (m, 2H), 3,24-3,18 (m, 1H), 2,26-2,19 (m, 1H), 1,96-1,93 (m, 1H), 1,19-1,13 (m, 4H)

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

15 Después de que se disolviera clorhidrato de (R)-3-cloro-N-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-4-(piperidin-3-iloxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-amina (85,3 mg, 0,24 mmol) y ácido 2-cianocético (20,0 mg, 0,24 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml), se le añadió hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (112,2 mg, 0,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y después la capa orgánica se aisló, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo se aisló mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (72,0 mg, rendimiento 65,5 %).

20

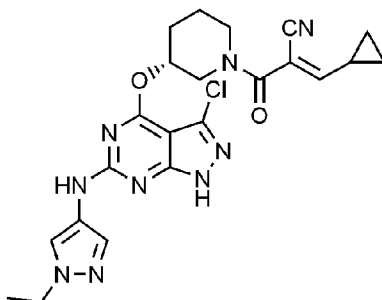
RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,21 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 3,73-3,71 (m, 2H), 3,68-3,58 (m, 1H), 3,51-3,48 (m, 2H), 3,31 (s, 2H), 3,23-3,15 (m, 1H), 2,24-2,18 (m, 1H), 1,94-1,90 (m, 1H), 1,15-1,10 (m, 4H)

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

25 Después de que se disolviera (R)-1-(3-((3-cloro-6-((1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (50,0 mg, 0,12 mmol) en metanol, se le añadió piperidina (23,0 μl , 0,23 mmol) y ciclopropanocarbaldehído (13,2 μl , 0,18 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 horas, la capa orgánica se aisló, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo se aisló mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (9,6 mg, rendimiento 33,2 %).

30 RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,07 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,27-6,24 (m, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,61-3,51 (m, 2H), 2,12-2,01 (m, 3H), 1,76-1,70 (m, 3H), 1,13-1,03 (m, 6H), 0,99-0,89 (m, 3H)

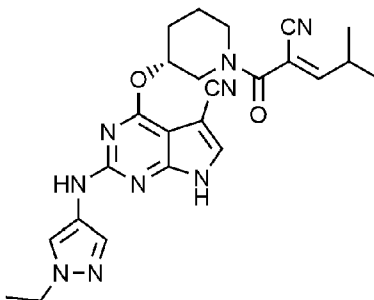
Ejemplo 155: Preparación de (R,E)-2-(3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo



Un compuesto del título (11,2 mg, rendimiento: 46,3 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 154, excepto que se usó 1-etil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 1-ciclopropil-1H-pirazol-4-amina en el ejemplo 154.

RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,03 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,27-6,25 (m, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,63-4,41 (m, 2H), 3,65-3,45 (m, 2H), 2,13-2,03 (m, 4H), 1,69-1,59 (m, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,13-0,89 (m, 4H)

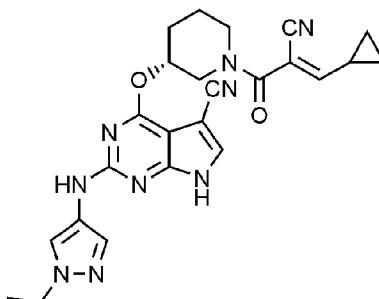
5 **Ejemplo 156: Preparación de (R,E)-4-((1-(2-ciano-4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)oxi)-2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo**



10 Un compuesto del título (4,5 mg, rendimiento: 15,3 %) se preparó de la misma manera que en el Ejemplo 154, excepto que se usó (R)-4-((1-(2-cianoacetil)piperidin-3-il)oxi)-2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo en lugar de (R,E)-2-(3-((3-cloro-6-((1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo e isobutiraldehído en lugar de ciclopropanocarbaldéhído en el ejemplo 154.

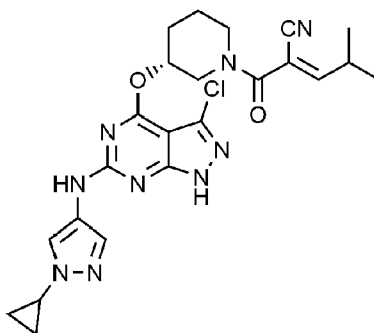
15 RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,97 (s, 1H), 7,62-7,61 (m, 2H), 6,92-6,52 (m, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,50-3,90 (m, 4H), 3,63-3,54 (m, 1H), 3,02-2,81 (m, 1H), 2,55-2,03 (m, 4H), 1,72-1,71 (m, 1H), 1,45 (t, 3H), 1,16-1,15 (m, 3H), 0,89-0,88 (m, 3H)

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



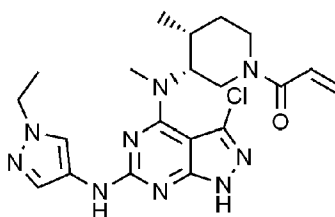
20 Un compuesto del título (5,3 mg, rendimiento: 16,8 %) se preparó de la misma manera que en el Ejemplo 154, excepto que se usó (R)-4-((1-(2-cianoacetil)piperidin-3-il)oxi)-2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo en lugar de ((R,E)-2-(3-((3-cloro-6-((1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo en el ejemplo 154.

25 RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,98 (s, 1H), 7,60-7,59 (m, 2H), 6,69-6,22 (m, 1H), 5,49-5,45 (m, 1H), 4,56-4,44 (m, 1H), 4,37-4,00 (m, 3H), 3,51-3,00 (m, 2H), 2,15-2,13 (m, 3H), 1,33-1,32 (m, 1H), 1,50-1,54 (m, 3H), 1,01-0,89 (m, 5H)

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

5 Un compuesto del título (11,8 mg, rendimiento: 47,4 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 154, excepto que se usó isobutiraldehído en lugar de ciclopropanocarbaldéhído en el ejemplo 154.

RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,07 (s, 1H), 7,58-7,57 (m, 1H), 6,80-6,60 (m, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,38-3,90 (m, 2H), 3,61-3,45 (m, 3H), 3,02-2,60 (m, 1H), 2,13-2,03 (m, 3H), 1,73-1,72 (m, 1H), 1,15-1,13 (m, 4H), 1,07-1,04 (m, 6H)

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

10

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

15 Se disolvieron 4,6-dicloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (1,0 g, 5,3 mmol) y N-clorosuccinimida (1,0 g, 7,9 mmol) en N,N-dimetilformamida (15,0 ml) y después se agitaron a temperatura ambiente durante 8 horas. Se añadió agua purificada hasta que se formaron cristales, y después se agitó durante 10 minutos. Después de ello, se añadió agua purificada hasta que se mostró una gran cantidad de cristales, seguido de filtración mientras se lavaba con agua purificada. El sólido filtrado se disolvió en una cantidad excesiva de acetato de etilo y diclorometano, se trató con sulfato de sodio, se lavó con acetato de etilo y se filtró. La capa orgánica se concentró a presión reducida para obtener un compuesto del título (1,1 g, rendimiento: 93,4 %).

20 Etapas 2: Preparación de N-((3R,4R)-1-bencil-4-metilpiperidin-3-il)-3,6-dicloro-N-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina

25 Después de se disolviera diclorhidrato de (3R,4R)-1-bencil-N,4-dimetilpiperidin-3-amina (195,5 mg, 0,6 mmol) en etanol (5,0 ml), se le añadió gota a gota N,N-diisopropiletilamina (350,8 μl , 2,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió 3,4,6-tricloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (50,0 mg, 0,4 mmol), la temperatura se elevó hasta 100 °C y se llevó a cabo agitación adicional durante 2 horas. Después de ello, la solución se filtró a presión reducida y el residuo obtenido se aisló mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (45,1 mg, rendimiento: 24,9 %).

RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,32-7,21 (m, 5H), 5,11-5,07 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,52-3,48 (m, 2H), 2,98-2,70 (m, 2H), 2,62-2,59 (m, 1H), 2,25-2,14 (m, 2H), 1,73-1,72 (m, 2H), 0,95-0,94 (d, $J = 5$ Hz, 3H)

30 Etapas 3: Preparación de N4-((3R,4R)-1-bencil-4-metilpiperidin-3-il)-3-cloro-N6-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6-diamina

35 Se disolvieron N-((3R,4R)-1-bencil-4-metilpiperidin-3-il)-3,6-dicloro-N-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (54,5 mg, 0,1 mmol) y 1-etil-1H-pirazol-4-amina (11,5 mg, 0,1 mmol) en 2-butanol (2,0 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (9,5 μl , 0,1 mmol) a la mezcla de reacción, seguido de reacción a 190 °C durante 15 horas y después el reactante se concentró. La mezcla de reacción se neutralizó añadiendo solución de amoníaco 7 N disuelta en metanol, y el residuo se aisló mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (10,4 mg, rendimiento: 16,1 %).

RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,91 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,35-7,21 (m, 5H), 5,04-5,01 (m, 1H), 4,16-4,11 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,54-3,50 (m, 2H), 3,01-2,77 (m, 2H), 2,68-2,59 (m, 1H), 2,28-2,12 (m, 2H), 1,76-1,74 (m, 2H), 1,47-1,42 (m, 3H), 0,95-0,94 (d, $J = 5$ Hz, 3H)

5 Etapa 4: Preparación de 3-cloro-N6-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-N4-((3R,4R)-4-metilpiperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6-diamina

Se disolvió N4-((3R,4R)-1-bencil-4-metilpiperidin-3-il)-3-cloro-N6-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6-diamina (10,4 mg, 0,02 mmol) en metanol (1,0 ml), a lo que se añadió Pd/C (3,0 mg) y se añadió gas H_2 . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró para obtener un compuesto del título (9,0 mg, rendimiento 100 %).

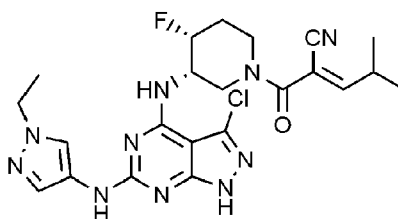
10 RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,91 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 5,04-5,01 (m, 1H), 4,49-4,41 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,12-2,72 (m, 2H), 2,68-2,59 (m, 1H), 2,20-2,01 (m, 2H), 1,60-1,58 (m, 2H), 1,48-1,43 (m, 3H), 0,90-0,89 (d, $J = 5$ Hz, 3H)

Etapa 5: Preparación de 1-((3R,4R)-3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)(metil)amino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

15 Se disolvió 3-cloro-N6-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-N4-((3R,4R)-4-metilpiperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6-diamina (9,0 mg, 0,02 mmol) en una solución mixta 3:1 de tetrahidrofurano: H_2O (1,0 ml), se le añadió bicarbonato de sodio (5,8 mg, 0,07 mmol) a 0 °C y después se agitó durante 10 minutos. Se añadió lentamente gota a gota cloruro de acrilóilo (1,9 μl , 0,02 mmol) a la mezcla de reacción y después se agitó a 0 °C durante 10 minutos. La capa orgánica se aisló, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo se aisló mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (4,7 mg, rendimiento: 45,9 %).

20 RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,91 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,88-6,78 (m, 1H), 6,24-6,20 (m, 1H), 5,78-5,71 (m, 1H), 4,99-4,92 (m, 1H), 4,24-4,21 (m, 1H), 4,16-4,11 (m, 2H), 3,92-3,87 (m, 1H), 3,60-3,56 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,44-2,42 (m, 1H), 2,20-2,19 (m, 1H), 1,81-1,78 (m, 2H), 1,46-1,44 (m, 3H), 1,07-1,06 (d, $J = 5$ Hz, 3H)

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



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

Se disolvieron 4,6-dicloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (10,0 g, 53,0 mmol) y N-clorosuccinimida (10,6 g, 79,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (100,0 ml) y después se agitaron a temperatura ambiente durante 24 horas. La capa orgánica se aisló, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo se aisló mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (6,6 g, rendimiento: 56,0 %).

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

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

35 Después de que se disolviera 3,4,6-tricloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (700,0 mg, 3,0 mmol) en etanol (100 ml), se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (783,6 μl , 4,6 mmol) y (3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (981,8 mg, 4,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 12 horas y después la capa orgánica se aisló, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo se aisló mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (700,0 mg, rendimiento: 57,7 %).

40 RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 5,10-5,00 (m, 1H), 4,58-4,50 (m, 1H), 3,85-3,80 (m, 1H), 3,26-3,16 (m, 3H), 2,10-1,89 (m, 2H), 1,46 (s, 9H)

Etapa 3: Preparación de (3S,4R)-3-(3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato

45 Se disolvieron (3S,4R)-3-((3,6-dicloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato (300,0 mg, 0,8 mmol) y 1-etil-1H-pirazol-4-amina (63,2 mg, 0,6 mmol) en 2-butanol (6,0 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (52,4 μl , 0,6 mmol) a la mezcla de reacción, seguido de reacción a 120 °C durante 5 horas y después el disolvente se concentró. La mezcla de reacción se neutralizó añadiendo solución de amoníaco 7 N disuelta en metanol, y el residuo

se aisló mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (99,6 mg, rendimiento: 36,8 %).

RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,97 (s, 1H) 7,56 (s, 1H), 5,10-5,00 (m, 1H), 4,55-4,35 (m, 1H), 4,16-4,09 (m, 2H), 3,90-3,50 (m, 2H), 3,16-2,95 (m, 1H), 2,20-1,85 (m, 3H), 1,46-1,22 (m, 12H)

5 Etapa 4: Preparación de clorhidrato de 3-cloro-N6-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-N4-((3S,4R)-4-fluoropiperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6-diamina

A (3S,4R)-3-(3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato (90,0 mg, 0,18 mmol) se le añadió solución de ácido clorhídrico 6 N (4,0 ml, cantidad excesiva) disuelta en metanol. Tras agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla de reacción se concentró y la reacción posterior se llevó a cabo sin aislamiento.

10 RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,97 (s, 1H) 7,56 (s, 1H), 5,10-5,00 (m, 1H), 4,55-4,35 (m, 1H), 4,16-4,09 (m, 2H), 3,90-3,50 (m, 2H), 3,16-2,95 (m, 1H), 2,20-1,85 (m, 3H), 1,46-1,39 (m, 3H)

Etapa 5: Preparación de 3-((3S,4R)-3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-fluoropiperidin-1-il)-3-oxopropenonitrilo

15 Después de que se disolviera ácido 2-cianoacético (41,8 mg, 0,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (4,0 ml), se le añadió hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (187,0 mg, 0,6 mmol), N,N-diisopropiletilamina (103,2 μl , 1,2 mmol) y clorhidrato de 3-cloro-N6-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-N4-((3S,4R)-4-fluoropiperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6-diamina (170,6 mg, 0,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y después la capa orgánica se aisló, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo se aisló mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (120,0 mg, rendimiento: 65,5 %).

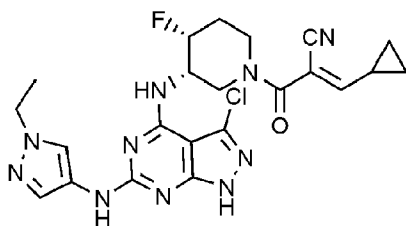
20 RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,95 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 5,07-5,05 (m, 1H), 4,49-4,37 (m, 1H), 4,17-4,13 (m, 2H), 3,59-3,40 (m, 2H), 3,16-2,94 (m, 1H), 2,80 (s, 2H), 2,25-2,15 (m, 1H), 2,10-1,90 (m, 2H), 1,46-1,43 (m, 3H)

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

25 Después de que se disolviera 3-((3S,4R)-3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-fluoropiperidin-1-il)-3-oxopropenonitrilo (25,0 mg, 0,06 mmol) en metanol, se le añadieron piperidina (11,1 μl , 0,08 mmol) e isobutilaldehído (67,7 mg, 0,08 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 horas, la capa orgánica se aisló, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo se aisló mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (4,8 mg, rendimiento: 17,1 %).

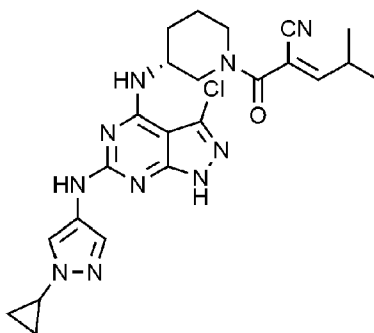
30 RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,98 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,71 (d, 1H), 5,18-5,09 (m, 1H), 4,82-4,60 (m, 1H), 4,35-4,25 (m, 1H), 4,16-4,12 (m, 2H), 4,08-3,80 (m, 1H), 3,70-3,50 (m, 1H), 3,22-3,20 (m, 1H), 2,85-2,65 (m, 1H), 2,30-2,00 (m, 1H), 1,89-1,74 (m, 1H), 1,58-1,54 (m, 3H), 1,19-1,13 (m, 6H).

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



Un compuesto del título (3,6 mg, rendimiento: 12,9 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 160, excepto que se usó ciclopropanocarbaldéhido en lugar de isobutilaldehído en el ejemplo 160.

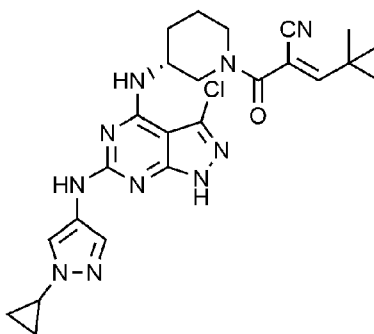
40 RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,01 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,70-6,55 (m, 1H), 4,65-4,58 (m, 1H), 4,16-4,11 (m, 2H), 3,94-3,90 (m, 1H), 3,51-3,44 (m, 1H), 2,22-2,00 (m, 2H), 1,89-1,58 (m, 2H), 1,46-1,43 (m, 3H), 1,28-1,18 (m, 1H), 0,98-0,90 (m, 4H)

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

5 Un compuesto del título (7,0 mg, rendimiento: 28,2 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 160, excepto que se usó 1-ciclopropil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 1-etil-1H-pirazol-4-amina y (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en lugar de (3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en el ejemplo 160.

RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,96 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,96-6,65 (m, 1H), 3,64-3,60 (m, 2H), 3,59-3,48 (m, 1H), 2,20 (s, 1H), 1,92 (s, 1H), 1,91-1,88 (m, 2H), 1,71-1,69 (m, 2H), 1,606-1,59 (m, 2H), 1,65-1,05 (m, 6H), 0,92-0,89 (m, 4H)

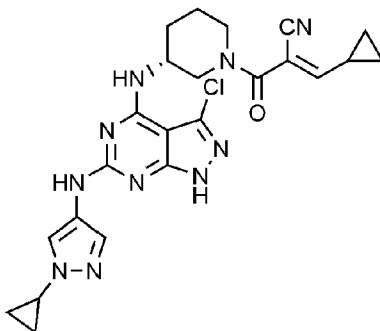
10 **Ejemplo 163: Preparación de (R,E)-2-(3-((3-cloro-6-((1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo**



15 Un compuesto del título (9,7 mg, rendimiento: 38,1 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 160, excepto que se usó (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en lugar de (3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, pivalaldehído en lugar de isobutiraldehído y 1-ciclopropil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 1-etil-1H-pirazol-4-amina en el ejemplo 160.

RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,98 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,92-6,62 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,61-3,55 (m, 2H), 2,15 (s, 1H), 2,19-1,99 (m, 2H), 1,98-1,94 (m, 1H), 1,89-1,82 (m, 2H), 1,76-1,68 (m, 1H), 1,39-1,31 (m, 9H), 1,09-0,99 (m, 4H)

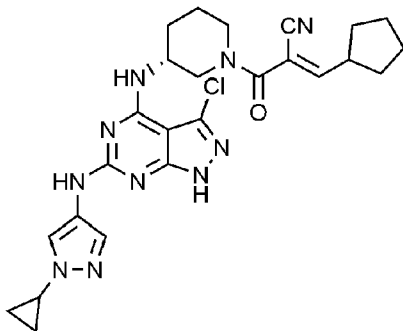
20 **Ejemplo 164: Preparación de (R,E)-2-(3-((3-cloro-6-((1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo**



25 Un compuesto del título (11,6 mg, rendimiento: 47,2 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 160, excepto que se usó (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en lugar de (3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, ciclopropanocarbaldéhído en lugar de isobutiraldehído y 1-ciclopropil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 1-etil-1H-pirazol-4-amina en el ejemplo 160.

RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,99 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,65-6,34 (m, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,35 (s, 1H), 2,07 (s, 1H), 2,06-1,99 (m, 1H), 1,92-1,88 (m, 2H), 1,85-1,83 (m, 1H), 1,76 (s, 1H), 1,52-1,48 (m, 2H), 1,20-1,15 (m, 2H), 1,08-1,03 (m, 4H), 0,99-0,87 (m, 4H)

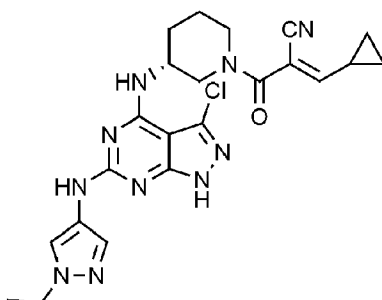
5 **Ejemplo 165: Preparación de (R,E)-2-(3-((3-cloro-6-((1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopentilacrilonitrilo**



10 Un compuesto del título (8,7 mg, rendimiento: 33,5 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 160, excepto que se usó (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en lugar de (3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, ciclopentanocarbaldehído en lugar de isobutiraldehído y 1-ciclopropil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 1-etil-1H-pirazol-4-amina en el ejemplo 160.

RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,00 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,00-6,65 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,62-3,57 (m, 5H), 2,19-1,88 (m, 5H), 1,74-1,28 (m, 8H), 0,91-0,88 (m, 5H)

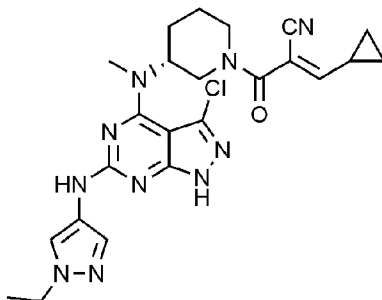
Ejemplo 166: Preparación de (R,E)-2-(3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo



15 Un compuesto del título (8,9 mg, rendimiento: 36,9 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 160, excepto que se usó (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en lugar de (3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo y ciclopropanocarbaldehído en lugar de isobutiraldehído en el ejemplo 160.

20 RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,97 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,60-6,30 (m, 1H), 4,36-4,35 (m, 1H), 4,14-4,13 (m, 2H), 3,79-3,47 (m, 3H), 2,13-2,02 (m, 2H), 1,95-1,89 (m, 2H), 1,73-1,72 (m, 2H), 1,48-1,40 (m, 3H), 1,20-0,80 (m, 4H)

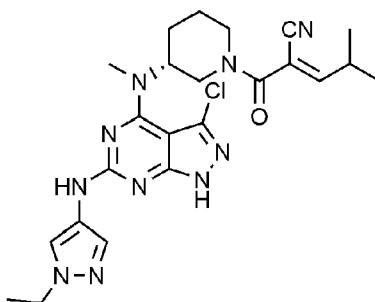
Ejemplo 167: Preparación de (R,E)-2-(3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)(metil)amino)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo



Un compuesto del título (6,1 mg, rendimiento: 24,8 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 160, excepto que se usó (R)-3-(metilamino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en lugar de (3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo y ciclopropanocarbaldehído en lugar de isobutiraldehído en el ejemplo 160.

5 RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,94 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,61-4,55 (m, 2H), 4,14-3,98 (m, 3H), 3,30-3,26 (m, 3H), 2,19-2,03 (m, 5H), 1,71-1,60 (m, 2H), 1,45 (t, 3H), 0,89-0,88 (m, 4H)

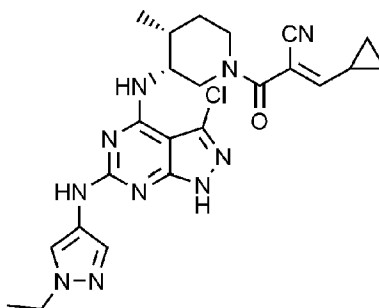
Ejemplo 168: Preparación de (R,E)-2-(3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-4-il)(metil)amino)piperidin-1-carbonil-4-metilpent-2-enonitrilo



10 Un compuesto del título (4,9 mg, rendimiento: 19,7 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 160, excepto que se usó (R)-3-(metilamino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en lugar de (3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en el ejemplo 160.

RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,95 (s, 1H), 7,63-7,59 (m, 1H), 6,90-6,60 (m, 1H), 4,58-4,56 (m, 2H), 4,15-4,12 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,23-3,20 (m, 1H), 2,05-2,01 (m, 3H), 1,97-1,94 (m, 1H), 1,85-1,60 (m, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,14-1,00 (m, 6H)

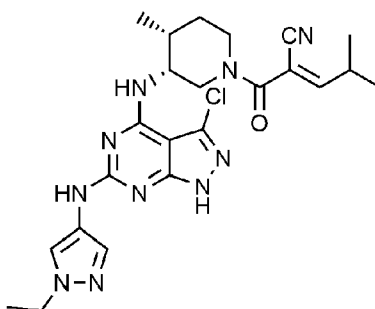
15 **Ejemplo 169: Preparación de (E)-2-((3R,4R)-3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo**



20 Un compuesto del título (11,1 mg, rendimiento: 44,9 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 160, excepto que se usó (3R,4R)-3-amino-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en lugar de (3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo y ciclopropanocarbaldehído en lugar de isobutiraldehído en el ejemplo 160.

RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,96 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,30-6,24 (m, 1H), 4,64-4,63 (m, 1H), 4,32-4,31 (m, 1H), 4,15-4,13 (m, 2H), 3,33-3,32 (m, 1H), 2,98-2,96 (m, 1H), 2,22-2,02 (m, 3H), 1,90-1,57 (m, 4H), 1,45 (t, 3H), 1,08-1,00 (m, 6H)

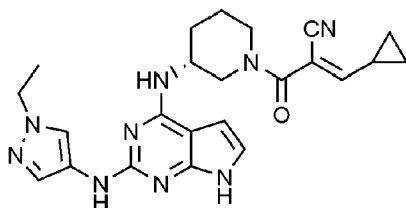
25 **Ejemplo 170: Preparación de (E)-2-((3R,4R)-3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo**



Un compuesto del título (10,7 mg, rendimiento: 43,1 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 160, excepto que se usó (3R,4R)-3-amino-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en el ejemplo 160.

5 RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,97 (s, 1H), 7,60-7,58 (m, 1H), 6,70-6,40 (m, 1H), 4,44-4,40 (m, 2H), 4,15-4,13 (m, 2H), 3,46-3,37 (m, 1H), 3,09-3,08 (m, 1H), 2,56-2,55 (m, 1H), 2,23-2,20 (m, 1H), 2,19-2,17 (m, 1H), 1,89-1,80 (m, 1H), 1,70-1,51 (m, 2H), 1,45-1,40 (m, 3H), 1,08-1,01 (m, 5H), 0,91-0,88 (m, 3H)

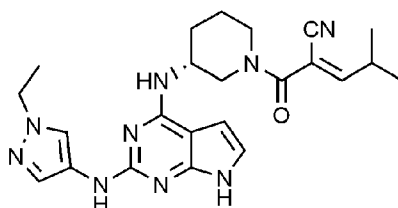
Ejemplo 171: Preparación de (R,E)-3-ciclopropil-2-(3-((2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carbonil)acrilonitrilo



10 Un compuesto del título (8,9 mg, rendimiento: 40,1 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 160, excepto que se usó 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina en lugar de 3,4,6-tricloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina, (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y ciclopropanocarbaldehído en lugar de isobutiraldehído en el ejemplo 160.

15 RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,91 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,74 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 6,57-6,14 (m, 2H), 4,27-4,24 (m, 1H), 4,14-4,11 (m, 2H), 4,05-3,59 (m, 3H), 2,15-2,10 (m, 1H), 2,03-1,98 (m, 2H), 1,82-1,59 (m, 4H), 1,45-1,42 (m, 3H), 1,51-1,32 (m, 1H), 0,66-0,24 (m, 2H)

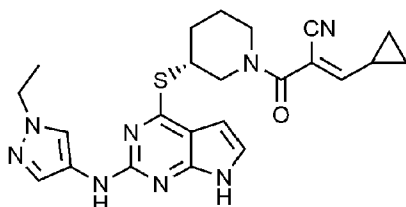
Ejemplo 172: Preparación de (R,E)-2-(3-((2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo



20 Un compuesto del título (4,3 mg, rendimiento: 19,1 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 160, excepto que se usó 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina en lugar de 3,4,6-tricloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina y (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en el ejemplo 160.

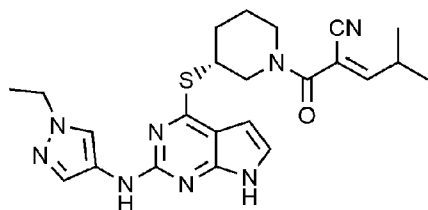
25 RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,90 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,86-6,53 (m, 2H), 6,41 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 4,69-4,64 (m, 1H), 4,32-4,23 (m, 1H), 4,15-4,11 (m, 2H), 3,96-3,52 (m, 3H), 2,14-2,11 (m, 1H), 2,04-1,95 (m, 2H), 1,86-1,58 (m, 3H), 1,46-1,42 (m, 3H), 1,18-1,13 (m, 2H), 1,11-1,00 (m, 2H), 0,74-0,72 (m, 1H)

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



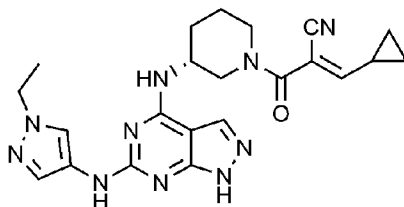
30 Un compuesto del título (10,8 mg, rendimiento: 46,9 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 160, excepto que se usó 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina en lugar de 3,4,6-tricloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina, (R)-3-mercaptopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y ciclopropanocarbaldehído en lugar de isobutiraldehído en el ejemplo 160.

35 RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,97 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,92 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 6,54-6,02 (m, 2H), 4,31-4,29 (m, 1H), 4,15-4,12 (m, 2H), 4,05-3,47 (m, 3H), 2,25-2,18 (m, 1H), 2,03-1,57 (m, 5H), 1,46-1,43 (m, 3H), 1,16-1,01 (m, 2H), 0,84-0,12 (m, 2H)

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

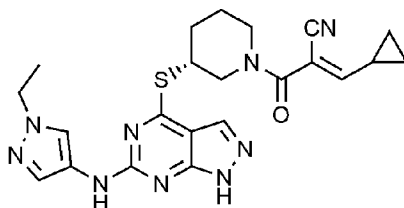
5 Un compuesto del título (10,8 mg, rendimiento: 46,3 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 160, excepto que se usó 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina en lugar de 3,4,6-tricloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina y (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en lugar de (3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en el ejemplo 160.

10 RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,97 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 7,00-6,90 (m, 1H), 6,60-6,10 (m, 2H), 4,40-4,20 (m, 1H), 4,18-4,10 (m, 2H), 3,90-3,70 (m, 2H), 3,50-3,32 (m, 1H), 2,30-2,15 (m, 1H), 2,10-1,80 (m, 3H), 1,79-1,50 (m, 2H), 1,50-1,40 (m, 3H), 1,20-0,90 (m, 2H), 0,85-0,10 (m, 2H)

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

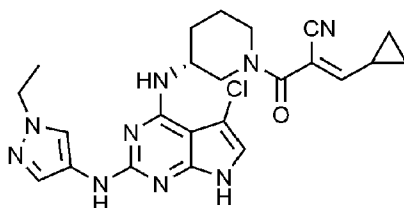
15 Un compuesto del título (7,3 mg, rendimiento: 32,7 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 160, excepto que se usó 4,6-dicloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina en lugar de 3,4,6-tricloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina, (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en lugar de (3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo y ciclopropanocarbaldéido en lugar de isobutiraldehído en el ejemplo 160.

20 RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,97 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,57-6,10 (m, 1H), 4,27-4,24 (m, 1H), 4,15-4,12 (m, 2H), 4,02-3,44 (m, 3H), 2,15-2,11 (m, 1H), 2,04-1,97 (m, 2H), 1,84-1,57 (m, 4H), 1,46-1,43 (m, 3H), 1,18-1,14 (m, 1H), 0,74-0,28 (m, 2H)

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

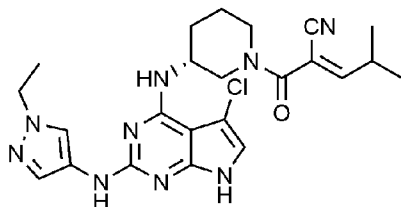
25 Un compuesto del título (11,1 mg, rendimiento: 47,8 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 160, excepto que se usó 4,6-dicloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina en lugar de 3,4,6-tricloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina, (R)-3-mercaptopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en lugar de (3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo y ciclopropanocarbaldéido en lugar de isobutiraldehído en el ejemplo 160.

30 RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,10-7,60 (m, 3H), 6,40-6,00 (m, 1H), 4,40-4,25 (m, 2H), 4,20-4,10 (m, 2H), 4,05-3,30 (m, 3H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,05-1,50 (m, 4H), 1,49-1,40 (m, 3H), 0,80-0,10 (m, 4H)

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

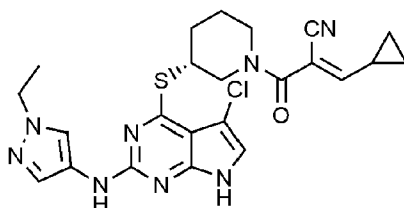
Un compuesto del título (8,5 mg, rendimiento: 35,4 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 160, excepto que se usó 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina en lugar de 3,4,6-tricloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina, (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en lugar de (3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo y ciclopropanocarbaldéido en lugar de isobutiraldehído.

RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,95-7,88 (m, 1H), 7,60-7,50 (m, 1H), 6,80-6,70 (m, 1H), 6,50-6,00 (m, 1H), 4,40-4,30 (m, 1H), 4,35-4,00 (m, 3H), 4,00-3,40 (m, 2H), 2,15-1,50 (m, 6H), 1,50-1,40 (m, 3H), 1,20-0,95 (m, 2H), 0,80-0,10 (m, 2H)

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

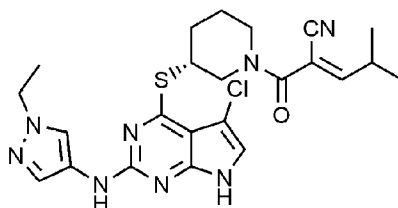
Un compuesto del título (4,5 mg, rendimiento: 18,8 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 160, excepto que se usó 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina en lugar de 3,4,6-tricloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina y (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en lugar de (3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en el ejemplo 160.

RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,95-7,88 (m, 1H), 7,60-7,50 (m, 1H), 6,90-6,50 (m, 2H), 4,40-4,30 (m, 1H), 4,25-4,00 (m, 2H), 3,98-3,40 (m, 3H), 2,70-2,50 (m, 1H), 2,15-1,50 (m, 5H), 1,48-1,40 (m, 3H), 1,20-0,55 (m, 6H)

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

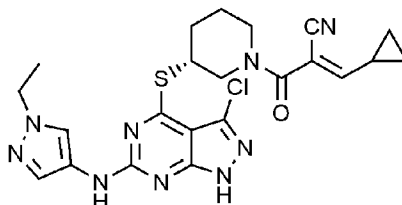
Un compuesto del título (6,4 mg, rendimiento: 25,7 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 160, excepto que se usó 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina en lugar de 3,4,6-tricloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina, (R)-3-mercaptopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en lugar de (3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo y ciclopropanocarbaldéido en lugar de isobutiraldehído.

RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,97 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,93-6,88 (m, 1H), 6,45-5,98 (m, 1H), 4,40-4,30 (m, 1H), 4,20-4,10 (m, 2H), 4,04-3,60 (m, 3H), 2,30-2,17 (m, 1H), 2,05-1,50 (m, 5H), 1,49-1,40 (m, 3H), 1,20-0,93 (m, 2H), 0,75-0,20 (m, 2H)

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

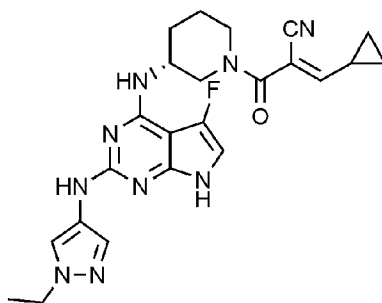
5 Un compuesto del título (10,4 mg, rendimiento: 41,7 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 160, excepto que se usó 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina en lugar de 3,4,6-tricloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina y (R)-3-mercaptopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en lugar de (3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en el ejemplo 160.

10 RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,97 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,93-6,89 (m, 1H), 6,70-6,48 (m, 1H), 4,50-4,38 (m, 1H), 4,20-4,10 (m, 2H), 4,04-3,85 (m, 2H), 3,50-3,35 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,08-1,70 (m, 5H), 1,62-1,50 (m, 1H), 1,49-1,40 (m, 3H), 1,25-0,98 (m, 3H), 0,75-0,55 (m, 2H)

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

15 Un compuesto del título (7,6 mg, rendimiento: 30,6 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 160, excepto que se usó (R)-3-mercaptopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en lugar de (3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo y ciclopropanocarbaldehído en lugar de isobutiraldehído en el ejemplo 160.

RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,05 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,55-6,20 (m, 1H), 4,45-4,25 (m, 2H), 4,20-4,10 (m, 2H), 4,04-3,65 (m, 2H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,08-1,55 (m, 8H), 1,20-0,90 (m, 2H), 0,80-0,20 (m, 2H)

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

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

25 Después de que se disolviera ácido 2-cianoacético (83,6 mg, 0,8 mmol) en N,N-dimetilformamida (8,0 ml), se le añadieron hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (374,0 mg, 1,2 mmol), N,N-diisopropiletilamina (206,4 μl, 2,4 mmol) y clorhidrato de (R)-N2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-5-fluoro-N4-(piperidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina (etapa 5 del ejemplo 82) (341,2 mg, 0,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y después la capa orgánica se aisló, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo se aisló mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (240,0 mg, rendimiento: 64,9 %).

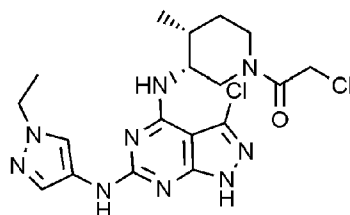
30 RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,97-7,45 (m, 3H), 4,30-4,20 (m, 1H), 4,18-4,10 (m, 2H), 3,90-3,79 (m, 2H), 3,70-3,60 (m, 3H), 2,18-1,75 (m, 4H), 1,73-1,50 (m, 2H), 1,45-1,38 (m, 2H)

Etapa 2: Preparación de (R,E)-3-ciclopropil-2-(3-((2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-5-fluoro-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carbonil)acrilonitrilo

5 Después de que se disolviera (R)-3-(3-((2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-5-fluoro-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo (50,0 mg, 0,12 mmol) en metanol, se le añadieron piperidina (22,2 μ l, 0,16 mmol) y ciclopropanocarbaldehído (135,4 mg, 0,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y después la capa orgánica se aisló, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo se aisló mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (9,6 mg, rendimiento: 17,1 %).

10 RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,97-7,45 (m, 3H), 6,55-6,25 (m, 1H), 4,30-4,20 (m, 1H), 4,18-4,10 (m, 2H), 3,90-3,79 (m, 2H), 3,70-3,60 (m, 1H), 2,18-1,75 (m, 4H), 1,73-1,50 (m, 2H), 1,45-1,38 (m, 3H), 1,20-1,00 (m, 4H)

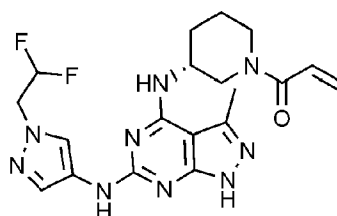
Ejemplo 183: Preparación de 2-cloro-1-((3R,4R)-3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il)etan-1-ona



15 Un compuesto del título (4,7 mg, rendimiento: 15,5 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 138, excepto que se usó (3R,4R)-3-amino-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en lugar de (3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato y ácido 2-cloroacético en lugar de ácido 2-cianocético en el ejemplo 138.

RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,00 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 4,79-4,39 (m, 3H), 4,23-4,12 (m, 3H), 4,03-3,98 (m, 2H), 3,16-2,92 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 1H), 1,89-1,77 (m, 1H), 1,62-1,60 (m, 1H), 1,46-1,44 (m, 3H), 1,07-1,04 (m, 3H)

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



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

25 Después de que se disolviera 4,6-dicloro-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (300,0 mg, 1,5 mmol) en etanol (10 ml), se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (695,0 μ l, 2,2 mmol) y (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (355,0 mg, 1,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 $^{\circ}\text{C}$ durante 12 horas y después la capa orgánica se aisló, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo se aisló mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (414,5 mg, rendimiento: 76,3 %).

30 RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 4,59-4,50 (m, 1H), 4,30-4,24 (m, 1H), 3,93-3,89 (m, 1H), 3,72-3,67 (m, 1H), 3,19-3,17 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,88-1,77 (m, 2H), 1,63-1,30 (m, 10H)

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

35 A (R)-3-((6-cloro-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (414,5 mg, 1,1 mmol), se le añadió solución de ácido clorhídrico 6 N (2,0 ml, cantidad excesiva) disuelta en metanol. Tras agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla de reacción se concentró y la reacción posterior se llevó a cabo sin aislamiento.

RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 4,71-4,65 (m, 2H), 3,61-3,59 (m, 1H), 3,40-3,34 (m, 1H), 3,07-2,97 (m, 2H), 2,69-2,66 (m, 2H), 2,17-2,09 (m, 2H), 1,98-1,87 (m, 2H)

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

Después de que se disolviera clorhidrato de (R)-6-cloro-3-metil-N-(piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina en una solución mixta 3:1 de tetrahidrofurano: agua destilada (4 ml), se le añadió bicarbonato de sodio (349,9 mg, 4,2 mmol) a -20 °C y después se agitó durante 30 minutos. Se añadió lentamente gota a gota cloruro de acrilóilo (131,4 µl, 1,5 mmol) a la mezcla de reacción y después se agitó a -20 °C durante 1 hora. La capa orgánica se aisló, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo se aisló mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (265,4 mg, rendimiento: 56,4 %).

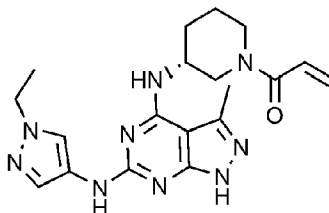
RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 6,91-6,79 (m, 1H), 6,25-6,17 (m, 1H), 5,79-5,70 (m, 1H), 4,37-4,30 (m, 2H), 4,18-4,15 (m, 1H), 3,54-3,48 (m, 1H), 3,20-2,96 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,15-2,13 (m, 1H), 2,10-1,82 (m, 2H), 1,70-1,65 (m, 1H)

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

Se disolvieron (R)-1-(3-((6-cloro-3-metil-7H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (30,0 mg, 0,09 mmol) y 1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-amina (10,6 mg, 0,07 mmol) en 2-butanol (2,0 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (6,6 µl, 0,09 mmol) a la mezcla de reacción, seguido de reacción a 120 °C durante 3 horas y después el disolvente se concentró. La mezcla de reacción se neutralizó añadiendo solución de amoníaco 7 N disuelta en metanol, y el residuo se aisló mediante cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (16,7 mg, rendimiento: 55,3 %).

RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,05 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 6,87-6,53 (m, 1H), 6,28-6,11 (m, 2H), 6,08-5,54 (m, 1H), 4,58-4,32 (m, 4H), 4,05-3,95 (m, 2H), 3,50-3,12 (m, 1H), 2,5 (s, 3H), 2,15-2,11 (m, 1H), 1,95-1,86 (m, 2H), 1,65-1,63 (m, 1H)

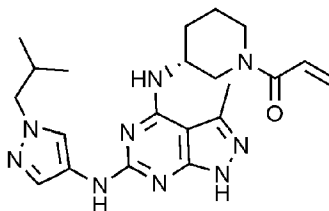
Ejemplo 185: Preparación de (R)-1-(3-((6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Un compuesto del título (21,9 mg, rendimiento: 79,3 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 184, excepto que se usó 1-etil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-amina en el ejemplo 184.

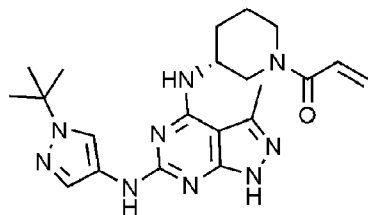
RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,95 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 6,87-6,55 (m, 1H), 6,28-6,08 (m, 1H), 5,81-5,54 (m, 1H), 4,51-3,92 (m, 5H), 3,50-3,18 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,96-1,89 (m, 2H), 1,64-1,62 (m, 1H)

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



Un compuesto del título (19,4 mg, rendimiento: 65,5 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 184, excepto que se usó 1-isobutil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-amina en el ejemplo 184.

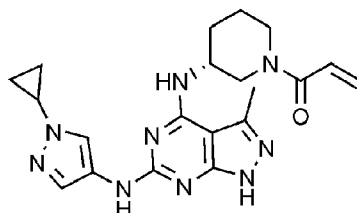
RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,93 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 6,87-6,55 (m, 1H), 6,29-6,09 (m, 1H), 5,81-5,56 (m, 1H), 4,52-3,93 (m, 3H), 3,87-3,85 (m, 2H), 3,50-3,15 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,16-2,08 (m, 2H), 1,93-1,87 (m, 2H), 1,63-1,61 (m, 1H), 0,90 (s, 6H)

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

5 Un compuesto del título (17,8 mg, rendimiento: 60,1 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 184, excepto que se usó 1-(*tert*-butil)-1H-pirazol-4-amina en lugar de 1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-amina en el ejemplo 184.

RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,04 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,85-6,58 (m, 1H), 6,27-6,06 (m, 1H), 5,80-5,54 (m, 1H), 4,36-4,30 (m, 1H), 4,06-4,04 (m, 1H), 3,90-3,87 (m, 1H), 3,45-3,22 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,12-2,09 (m, 1H), 2,00-1,85 (m, 2H), 1,63-1,50 (m, 10H)

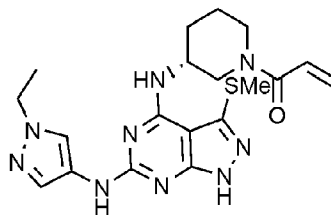
10 **Ejemplo 188: Preparación de (R)-1-(3-((6-((1-ciclopropil)-1H-pirazol-4-il)amino)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona**



Un compuesto del título (21,9 mg, rendimiento: 79,3 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 184, excepto que se usó 1-ciclopropil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-amina en el ejemplo 184.

15 RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,99 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,87-6,55 (m, 1H), 6,27-6,08 (m, 1H), 5,80-5,54 (m, 1H), 4,48-3,91 (m, 3H), 3,57-3,56 (m, 1H), 3,50-3,22 (m, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,20-2,11 (m, 1H), 1,97-1,87 (m, 2H), 1,65-1,63 (m, 1H), 1,04-1,00 (m, 4H)

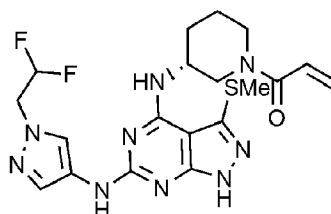
Ejemplo 189: Preparación de (R)-1-(3-((6-((1-etil)-1H-pirazol-4-il)amino)-3-(metiltio)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



20 Un compuesto del título (20,4 mg, rendimiento: 79,6 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 129, excepto que se usó 1-etil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 1-ciclopropil-1H-pirazol-4-amina en el ejemplo 129.

RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,97 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 6,90-6,50 (m, 1H), 6,26-6,08 (m, 1H), 5,80-5,55 (m, 1H), 4,38-4,30 (m, 1H), 4,15-4,07 (m, 2H), 3,95-3,79 (m, 2H), 3,59-3,50 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,15-2,08 (m, 1H), 1,94-1,85 (m, 2H), 1,75-1,69 (m, 1H), 1,44-1,40 (m, 3H)

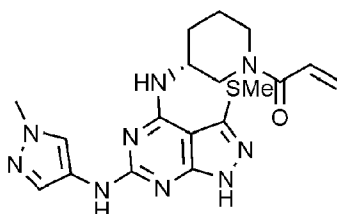
25 **Ejemplo 190: Preparación de (R)-1-(3-((6-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-3-(metiltio)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona**



Un compuesto del título (16,1 mg, rendimiento: 57,9 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 129, excepto que se usó 1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-amina en lugar de 1-ciclopropil-1H-pirazol-4-amina en el ejemplo 129.

RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,06 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 6,85-6,50 (m, 1H), 6,26-6,04 (m, 2H), 5,79-5,52 (m, 1H), 4,52-4,47 (m, 2H), 4,38-4,33 (m, 2H), 3,96-3,90 (m, 1H), 3,79-3,77 (m, 1H), 3,55-3,48 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,09-2,07 (m, 1H), 1,93-1,81 (m, 2H), 1,75-1,70 (m, 1H)

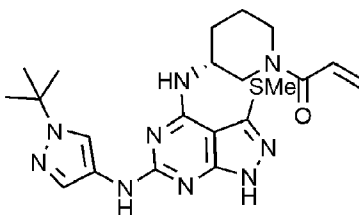
Ejemplo 191: Preparación de (R)-1-(3-(((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-3-(metiltio)-1H-pirazo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Un compuesto del título (10,6 mg, rendimiento: 42,7 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 129, excepto que se usó 1-metil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 1-ciclopropil-1H-pirazol-4-amina en el ejemplo 129.

RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,54 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 6,86-6,52 (m, 1H), 6,25-6,04 (m, 1H), 5,79-5,49 (m, 1H), 4,36-4,19 (m, 1H), 3,84-3,75 (m, 4H), 3,60-3,54 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,95-1,84 (m, 2H), 1,75-1,70 (m, 1H)

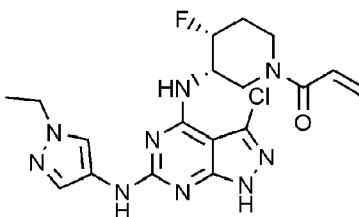
Ejemplo 192: Preparación de (R)-1-(3-(((1-*tert*-butil)-1H-pirazol-4-il)amino)-3-(metiltio)-1H-pirazo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Un compuesto del título (16,8 mg, rendimiento: 61,5 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 129, excepto que se usó 1-(*tert*-butil)-1H-pirazol-4-amina en lugar de 1-ciclopropil-1H-pirazol-4-amina en el ejemplo 129.

RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,06 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,85-6,55 (m, 1H), 6,24-6,04 (m, 1H), 5,79-5,50 (m, 1H), 4,37-4,35 (m, 1H), 3,88-3,48 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 2,09-2,00 (m, 1H), 1,93-1,84 (m, 2H), 1,70-1,65 (m, 1H), 1,57 (s, 9H)

Ejemplo 193: Preparación de 1-(((3S,4R)-3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-fluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Un compuesto del título (8,2 mg, rendimiento: 37,8 %) se preparó de la misma manera que en el ejemplo 46, excepto que se usó (3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en lugar de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en el ejemplo 46.

RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,99 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,85-6,70 (m, 1H), 6,31-6,27 (m, 1H), 5,83-5,65 (m, 1H), 5,15-5,05 (m, 1H), 4,58-4,25 (m, 1H), 4,13-4,03 (m, 3H), 3,60-3,43 (m, 1H), 3,34-3,05 (m, 2H), 2,22-2,15 (m, 1H), 2,01-1,90 (m, 2H), 1,43-1,42 (m, 3H)

Ejemplo experimental 1: Medición de la actividad inhibidora de las enzimas JAK3 y BTK

Las actividades inhibidoras de las cinasas JAK3 y BTK se midieron para los compuestos preparados en los ejemplos anteriores mediante análisis *in vitro* en la plataforma ADP Glow (Glo).

ES 2 977 557 T3

5 Específicamente, las actividades inhibitoras de la cinasa JAK3 y BTK se midieron usando un kit de ensayo de cinasa JAK3 (Promega, V9441) y un kit de ensayo de cinasa BTK (Promega, V9071) que se adquirieron de Promega. Se diluyeron JAK3 y la BTK humanas purificadas recombinantes con tampón de reacción de cinasa 1 x (JAK3: Tris-Cl 40 mM, pH 7,5, MgCl₂ 20 mM, BSA 0,1 mg/ml y DTT/BTK 50 uM: Tris-Cl 40 mM, pH 7,5, MgCl₂ 20 mM, BSA 0,1 mg/ml, MnCl₂ 2 mM y DTT 50 uM) y se añadió a una placa de 96 pocillos (JAK3: concentración final de 4 ng por reacción/BTK: concentración final de 8 ng por reacción). Los compuestos se trataron para que finalmente fueran una solución acuosa en DMSO al 1 % y un cóctel de sustrato que contenía ATP (JAK3: concentración final de 5 uM/BTK: concentración final 10 uM) y 0,2 µg/µl de péptido poli(Glu4, Tyr1) (concentración final de JAK3 y BTK) en el total de 25 µl de reactantes se añadió a una placa de 96 pocillos para iniciar la reacción enzimática. Tras la incubación (30 °C) durante 1 hora, se añadió un volumen equivalente (25 µl por reacción) de ADP Glo y se incubó (30 °C) durante 40 minutos a temperatura ambiente. Entonces, se añadió un reactivo de detección de cinasa (50 µl por reacción) y se incubó (30 °C) durante 30 minutos a temperatura ambiente. La actividad cinasa se midió mediante quimioluminiscencia según las instrucciones del kit de ensayo de cinasa ADP Glo, y se calculó la actividad inhibitora de los compuestos según la presente invención. Para el análisis de los resultados de cada compuesto, se usó Microsoft Excel y los valores de Cl₅₀ se calcularon mediante el programa informático SigmaPlot. Los resultados se muestran en las tablas 1 a 5 a continuación.

[Tabla 1]

Ej. n.º	Cl ₅₀ de JAK3 (nM)	Cl ₅₀ de BTK (nM)	Ej. n.º	Cl ₅₀ de JAK3 (nM)	Cl ₅₀ de BTK (nM)
1	3,73	10,7	21	0,4	4,5
2	8,9	27	22	17,3 % de inhibición a 100 nM	8,9 % de inhibición a 100 nM
3	28,2 % de inhibición a 100 nM	30,0 % de inhibición a 100 nM	23	0,9	13,9
4	6,9	26,7	24	0,4	15,3
5	24,6	76,7	25	11,2	39,3 % de inhibición a 100 nM
6	4,6	9,6	26	39,2	10,3 % de inhibición a 100 nM
7	5	14	27	32,8 % de inhibición a 1 uM	48,0 % de inhibición a 1 uM
8	1,3	14,3	28	185,5	3,3 % de inhibición a 1 uM
9	3,9	20,5	29	66,2	47,1 % de inhibición a 1 uM
10	32,8 % de inhibición a 100 nM	23,7 % de inhibición a 100 nM	30	52,6 % de inhibición a 100 nM	6
11	36,0 % de inhibición a 100 nM	26,5 % de inhibición a 100 nM	31	3,4	2,2
12	1,3	10,6	32	10,7	2,8
13	0,4 % de inhibición a 1 uM	1 % de inhibición a 1 uM	33	4,9	1,6
14	1,1	19,2	34	3,4	2,1
15	0,3	7,2	35	5,2	2,1
16	0,4	10,1	36	1,1	16,5
17	0,6	11,8	37	0,1	2,5
18	0,3	8,8	38	0,1	4,3
19	0,5	8,7	39	0,1	1,9
20	0,7	9,5	40	0,2	1,8

ES 2 977 557 T3

Tabla 2

Ej. n.º	Cl ₅₀ de JAK3 (nM)	Cl ₅₀ de BTK (nM)	Ej. n.º	Cl ₅₀ de JAK3 (nM)	Cl ₅₀ de BTK (nM)
41	0,5	1,8	61	1,1	1,7
42	5,1	3,2	62	0,2	1,7
43	9,9	6,7	63	0,3	1,7
44	0,3	2,5	64	0,7	1,7
45	0,7	2,9	65	5,5	1,7
46	0,6	2	66	3,7	1,7
47	1,1	5,2	67	5,7	1,7
48	0,4	0,9	68	0,7	12,1
49	0,7	0,9	69	0,3	8,6
50	0,8	1,8	70	0,2	2,3
51	0,8	1,8	71	2,8	1,3
52	0,2	0,8	72	2,2	1,1
53	1	0,9	73	4,4	1,1
54	0,7	1,8	74	5,4	1,7
55	1,3	1,2	75	0,2	4,1
56	0,3	1,8	76	0,3	1,0
57	0,4	1,8	77	6,0	1,1
58	0,5	1,8	78	0,7	11,5
59	1,4	1,8	79	0,4	9,2
60	0,2	1,7	80	8,4	33,3

[Tabla 3]

Ej. n.º	Cl ₅₀ de JAK3 (nM)	Cl ₅₀ de BTK (nM)	Ej. n.º	Cl ₅₀ de JAK3 (nM)	Cl ₅₀ de BTK (nM)
81	3,8	25,5	103	1,3	21,0
82	0,3	0,9	104	0,3	2,7
83	1,2	3,4	105	3,6	1,9
84	3,8	6,6	106	54,8	1,8
85	1,5	2,2	107	3,7	7,8
86	0,4	1,0	108	0,6	1,3
87	16,4	42,2	109	0,3	2,0
88	0,2	1,1	110	1,7	1,4
89	0,138	0,864	111	1,1	1,3
90	0,5	1,0	112	1,6	1,8

ES 2 977 557 T3

91	1,1	1,1	113	2,8	2,3
92	4,5	2,1	114	0,9	2,3
93	2,0	1,3	115	1,7	2,0
94	4,5	1,7	116	19,5	25,3
95	0,5	5,9	117	>400	81,2
96	0,7	24,0	118	3,2	1,3
97	>80	707,7	119	32,5	11,1
98	2,4	14,1	120	7,8	7,5
101	1,8	7,4	121	18,0	4,9
102	13,2	146,1	122	8,1	6,0

Tabla 4

Ej. n.º	Cl ₅₀ de JAK3 (nM)	Cl ₅₀ de BTK (nM)	Ej. n.º	Cl ₅₀ de JAK3 (nM)	Cl ₅₀ de BTK (nM)
123	7,9	5,8	143	19,3	165,1
124	8,4	3,5	144	1,4	1,5
125	20,4	8,2	145	1,7	1,4
126	2,9	1,2	146	7,4	1,4
127	43,1	1,5	147	1,4	2,1
128	14,6	5,8	148	0,3	1,6
129	42,3	2,3	149	0,2	1,6
130	9,0	1,1	150	0,3	1,6
131	24,5	1,6	151	0,4	3,0
132	25,5	2,1	152	2,0	4,5
133	16	1,6	153	1,6	2,2
134	17,7	1,8	154	54,2	2,5
135	42,3	2,3	155	53,7	2,2
136	0,1	1,1	156	0,5	1,1
137	2,6	19,6	157	0,6	1,4
138	>80	92,7	158	2,9	1,2
139	>80	142,8	159	27,1	4,5
140	>80	985,9	160	1,5	3,4
141	38,5	306,5	161	5,0	1,3
142	22,4	210,1	162	3,0	4,8

[Tabla 5]

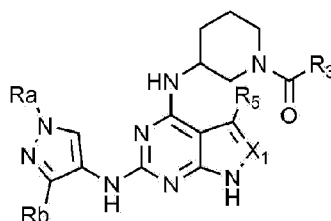
ES 2 977 557 T3

Ej. n.º	Cl ₅₀ de JAK3 (nM)	Cl ₅₀ de BTK (nM)	Ej. n.º	Cl ₅₀ de JAK3 (nM)	Cl ₅₀ de BTK (nM)
163	2,7	1,2	179	1,1	8,3
164	8,8	2,2	180	1,5	3,1
165	2,2	1,9	181	30,2	2,2
166	5,6	1,2	182	2,3	2,1
167	43,1	1,5	183	0,8	1,6
168	18,0	4,3	184	4,4	1,4
169	240,9	2,2	185	15,1	2,1
170	11,4	2,9	186	18,0	1,6
171	0,9	2,2	187	14,6	1,8
172	0,9	1,6	188	23,5	2,9
173	1,0	6,0	189	3,4	0,721
174	0,7	2,0	190	2,0	0,760
175	14,9	1,4	191	4,2	0,760
176	42,1	3,0	192	3,0	0,726
177	0,4	1,2	193	0,5	0,9
178	0,5	0,9			

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula química 1-3:

[Fórmula química 1-3]



5

en la fórmula química 1-3,

X₁ es CH o N,

Ra es bencilo no sustituido o sustituido con alcoxi C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ no sustituido o sustituido con morfolino, -N(alquilo C₁₋₄)₂, alcoxi C₁₋₄, ciano o -CONH(alquilo C₁₋₄); haloalquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; o tetrahidropirano,

10

Rb es hidrógeno o alquilo C₁₋₄,

R₃ es alqueno C₂₋₄ no sustituido o sustituido con ciano o -N(alquilo C₁₋₄)₂; o alquino C₂₋₄, y

R₅ es hidrógeno o halógeno.

2. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 en donde el compuesto representado por la fórmula química 1 se selecciona del grupo que consiste en

15

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

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

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

20

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

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

25

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

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

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

30

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

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

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

35

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

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

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

- 34) (R)-1-(3-(6-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 35) (R)-2-(4-(4-(1-acriloilpiperidin-3-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida,
- 5 37) (R)-1-(3-(5-cloro-2-(1-etil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 38) (R)-1-(3-(5-cloro-2-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 10 39) (R)-1-(3-(5-cloro-2-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 40) (R)-1-(3-(5-cloro-2-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 41) (R)-1-(3-(5-cloro-2-(1-(3-metoxibencil)-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 15 44) (R)-1-(3-(3-cloro-6-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 45) (R)-1-(3-(3-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 20 46) (R)-1-(3-(3-cloro-6-(1-etil-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 47) (R)-2-(4-(4-(1-acriloilpiperidin-3-ilamino)-3-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida,
- 48) (R)-1-(3-(3-cloro-6-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 25 49) (R)-1-(3-(3-cloro-6-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 50) (R)-1-(3-(3-cloro-6-(1-isopropil-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 30 51) (R)-1-(3-(3-cloro-6-(1-propil-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 52) (R)-2-(4-(4-(1-acriloilpiperidin-3-ilamino)-3-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino)-1H-pirazol-1-il)acetnitrilo,
- 53) (R)-1-(3-(6-(1-*terc*-butil-1H-pirazol-4-ilamino)-3-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-ona,
- 35 54) (R)-1-(3-(3-cloro-6-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 55) (R)-1-(3-(3-cloro-6-(1-isobutil-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 40 56) (R)-1-(3-(3-cloro-6-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 57) (R)-1-(3-(3-cloro-6-(1-(2-(dietilamino)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 58) (R)-1-(3-(3-cloro-6-(1-(3-metoxibencil)-1H-pirazol-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 45 60) (R)-2-(4-((4-((1-acriloilpiperidin-3-il)amino)-5-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida,
- 62) (R)-1-(3-((5-cloro-2-((1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

- 63) (R)-1-(3-((5-cloro-2-((1-isobutil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 64) (R)-1-(3-((3-cloro-6-((1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 5 65) (R)-1-(3-((6-((1-isobutil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 66) (R)-1-(3-((6-((1-*terc*-butil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 10 67) (R)-1-(3-((6-((1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 69) (R)-1-(3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 70) (R)-1-(3-((2-((1-*terc*-butil)-1H-pirazol-4-il)amino)-5-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-ona,
- 15 71) (R)-1-(3-((6-((1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 72) (R)-1-(3-((6-((1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 20 73) (R)-1-(3-((6-((1-propil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 74) (R)-1-(3-((6-((1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 82) (R)-1-(3-((2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 25 90) (R)-1-(3-((3-cloro-6-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 91) (R)-1-(3-((3-cloro-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 30 95) (R)-1-(3-((5-cloro-2-((1-(2-(dietilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 144) (R)-1-(3-((6-((1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 145) (R)-1-(3-((6-((1-(2-(dietilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona.
- 35 3. Una composición farmacéutica para su uso en la prevención o tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades proliferativas, enfermedades hiperproliferativas, enfermedades mediadas por el sistema inmunitario, cánceres o tumores, que comprende el compuesto según la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.