

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 987 429**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04	(2006.01) A61P 27/02	(2006.01)
C07D 491/14	(2006.01) A61P 27/06	(2006.01)
C07D 471/14	(2006.01) A61P 29/00	(2006.01)
A61K 31/519	(2006.01) A61P 31/12	(2006.01)
A61P 35/00	(2006.01)	
A61P 15/10	(2006.01)	
A61P 17/06	(2006.01)	
A61P 25/00	(2006.01)	
A61P 25/02	(2006.01)	
A61P 25/04	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.05.2021** **PCT/EP2021/063890**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **02.12.2021** **WO21239727**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.05.2021** **E 21728071 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.07.2024** **EP 4157844**

54 Título: **Derivados de 4-(7h-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridin-1-(2h)-carboxamida como inhibidores de cinasas limk y/o rock para su uso en el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

26.05.2020 EP 20305546

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.11.2024

73 Titular/es:

**CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (16.7%)
3 rue Michel Ange
75016 Paris, FR;
UNIVERSITÉ D'ORLÉANS (16.7%);
SORBONNE UNIVERSITÉ (16.7%);
INSTITUT NATIONAL DE LA SANTÉ ET DE LA
RECHERCHERMÉDICALE (16.7%);
UNIVERSITÉ DE TOURS (16.7%) y
CENTRE HOSPITALIER RÉGIONAL
UNIVERSITAIRE DE TOURS (16.7%)**

72 Inventor/es:

**ROUTIER, SYLVAIN;
BENEDETTI, HÉLÈNE;
VALLÉE-MÉHEUST, BÉATRICE;
BONNET, PASCAL;
PLÉ, KAREN;
ACI-SÈCHE, SAMIA;
RUCHAUD, SANDRINE;
BRAKA, ABDENNOUR;
CHAMPIRÉ, ANTHONY;
ANDRES, CHRISTIAN y
VOURC'H, PATRICK**

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

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).

ES 2 987 429 T3

DESCRIPCIÓN

Derivados de 4-(7h-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridin-1-(2h)-carboxamida como inhibidores de cinasas limk y/o rock para su uso en el tratamiento del cáncer

La presente invención se refiere a nuevos inhibidores de las cinasas LIMK y/o ROCK y a usos terapéuticos de los mismos. La presente invención también se refiere a estos nuevos inhibidores como agentes anticancerosos.

Las cinasas LIM (LIMK) son cinasas de serina/treonina y tirosina que participan en la regulación de la dinámica del citoesqueleto. Fosforilan la cofilina, lo que resulta en su inhibición (Scott, R. W. y Olson, M. F. (2007) LIM kinases: function, regulation and association with human disease. *Journal of molecular medicine* (Berlín, Alemania). 85, 555-568). La cofilina es un miembro de la familia de los factores de despolimerización de actina (ADF) y regula la dinámica de polimerización de la actina al promover la rápida renovación de los filamentos de actina (Bamburg, J. R. y Bernstein, B. W. (2010) Roles of ADF/cofilin in actin polymerization and beyond. *F1000 biology reports*. 2, 62; Mizuno, K. (2013) Signaling mechanisms and functional roles of cofilin phosphorylation and dephosphorylation. *Cellular signalling*. 25, 457-469; Pollard, T. D. y Borisy, G. G. (2003) Cellular motility driven by assembly and disassembly of actin filaments. *Cell*. 112, 453-465). Las LIMK también controlan la dinámica de los microtúbulos, independientemente de su regulación de la remodelación de la actina. Aún se desconoce el mecanismo molecular por el cual las LIMK regulan la dinámica de los microtúbulos (Prunier, C., Prudent, R., Kapur, R., Sadoul, K. y Lafanechere, L. (2017) LIM kinases: cofilin and beyond. *Oncotarget*. 8, 41749-41763). Por tanto, las LIMK desempeñan un papel crucial en la remodelación del citoesqueleto, contribuyendo a muchas funciones celulares, como la motilidad celular, la morfogénesis, la división, la diferenciación, la apoptosis, la morfología neuronal, la neuritogénesis y la oncogénesis.

La familia LIMK consiste en solo dos miembros: LIMK1 y LIMK2. Recientemente, las LIMK se han convertido en nuevas dianas terapéuticas, ya que se ha demostrado que están implicadas en muchas enfermedades, por ejemplo, en numerosos tipos de cáncer, en infecciones virales, en la hipertensión ocular y en la formación de glaucoma. También desempeñan un papel en la neurofibromatosis tipo 1 y 2 (NF1 y NF2). Las LIMK también intervienen en las lesiones psoriásicas, en la respuesta inflamatoria, en el desarrollo de la hiperalgesia inflamatoria, la sensibilización central y el dolor crónico, en la maduración de los ovocitos y en la disfunción eréctil debida a la vejez. Más recientemente, se ha demostrado que los LIMK desempeñan un papel clave en el desarrollo y la plasticidad neuronal, están involucrados en varias enfermedades neuronales como la esclerosis lateral amiotrófica, las enfermedades de Parkinson y Alzheimer, el síndrome de Williams-Beuren, la esquizofrenia, la deficiencia intelectual...

Rho-associated coiled-coil-containing kinases (ROCKs) are serine/threonine kinases, members of the AGC kinase family (Hartmann, S.; Ridley, A. J.; Lutz, S. The Function of Rho-Associated Kinases ROCK1 and ROCK2 in the Pathogenesis of Cardiovascular Disease. *Front. Pharmacol.* 2015, 6, 276). ROCKs phosphorylate several targets: 1/Myosin Light Chain (MLC) together with Myosin Light chain Phosphatase (MLCP) thereby inactivating this later and allowing MLC phosphorylation to persist (Amano, M.; Nakayama, M.; Kaibuchi, K. Rho-kinase/ROCK: A key regulator of the cytoskeleton and cell polarity. *Cytoskeleton* 2010, 67, 545-554). Esto da como resultado la estimulación de la contractilidad de la actomiosina y la contracción celular. 2/ LIMK2 which becomes activated and phosphorylates cofilin leading to the inactivation of this latter and actin filament stabilisation (Maekawa, M.; Ishizaki, T.; Boku, S.; Watanabe, N.; Fujita, A.; Iwamatsu, A.; Obinata, T.; Ohashi, K.; Mizuno, K.; Narumiya, S. Signaling from Rho to the actin cytoskeleton through protein kinases ROCK and LIM-kinase. *Science* 1999, 285, 895-898). 3/ Ezrin, radixin and moesin (ERM), which are involved in actin/plasma membrane interactions (Matsui, T.; Maeda, M.; Doi, Y.; Yonemura, S.; Amano, M.; Kaibuchi, K.; Tsukita, S.; Tsukita, S. Rho-kinase phosphorylates COOH-terminal threonines of ezrin/radixin/moesin (ERM) proteins and regulates their head-to-tail association. *J. Cell Biol.* 1998, 140, 647-657). 4/ Collapsin response mediator protein-2 (CRMP-2), thereby inhibiting its ability to stimulate microtubule assembly and axonal growth (Arimura, N.; Menager, C.; Fukata, Y.; Kaibuchi, K. Role of CRMP-2 in neuronal polarity. *J. Neurobiol.* 2004, 58, 34-47). 5/ PTEN (phosphatase and tensin homolog), a tumor suppressor thereby preventing it to inhibit cell growth and survival (Li, Z.; Dong, D.; Wang, Z.; Liu, W.; Deng, N.; Ding, Y.; Tang, L.; Hla, T.; Zeng, R.; Li, L.; y col. Regulation of PTEN by Rho small GTPases. *Nat. Cell Biol.* 2005, 7, 399-404).

En conjunto, estas acciones desempeñan un papel en la remodelación del citoesqueleto de la actina, la contractilidad celular y la muerte celular. En consecuencia, las ROCK regulan diferentes funciones celulares como el crecimiento, la apoptosis, la migración y el metabolismo.

Las ROCK están involucradas en diferentes patologías: enfermedades cardíacas como la fibrosis cardíaca, la hipertrofia cardíaca, los trastornos de la presión arterial sistémica, la hipertensión pulmonar, las patologías renales como la nefropatía hipertensiva, el síndrome de Bartter y Gitelman, la nefropatía diabética, el asma, las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, las lesiones cerebrales traumáticas, las enfermedades de Alzheimer y Parkinson, la obesidad, la diabetes mellitus, los cánceres y las enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso, artritis reumatoide).

BRYCE A. HARRISON Y COL: ("Discovery and Development of LX7101, a Dual LIM-Kinase and ROCK Inhibitor for the Treatment of Glaucoma", *ACS MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS*, vol. 6, n.º 1, 9 de diciembre de 2014 (09-12-2014), páginas 84-88, ISSN: 1948-5875, DOI: 10.1021/ ml500367g) describe, por ejemplo, derivados de 4-(7H-

pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperazin-1-il-carboxamida (D1: por ejemplo, página 86, tabla 3, compuestos 1, 11, 13 a 15), así como un derivado de 4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidin-1-il-carboxamida (D1: por ejemplo, página 86, tabla 3, compuesto 12) con actividad inhibidora dual de la cinasa LIMK y ROCK para su uso en el tratamiento, por ejemplo, del glaucoma, la hipertensión ocular y/o la hipertensión intraocular, por ejemplo, página 86, tabla 3, compuesto 12) con actividad inhibidora dual de la cinasa LIMK y ROCK para su uso en el tratamiento de, por ejemplo, glaucoma, hipertensión ocular y/o hipertensión intraocular.

El objetivo de la presente invención es proporcionar nuevas moléculas pequeñas con una actividad de inhibición contra las cinasas LIMK y/o ROCK.

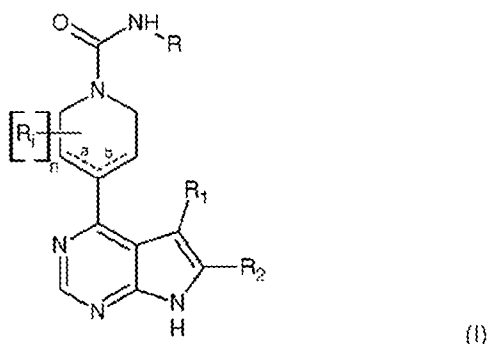
El objetivo de la presente invención es proporcionar nuevos inhibidores de las cinasas LIMK y/o ROCK.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar nuevos inhibidores de las cinasas LIMK y ROCK.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar nuevos inhibidores potentes dirigidos tanto a los LIMK como a las ROCK o específicos de los LIMK según la enfermedad objetivo.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar nuevas moléculas pequeñas como inhibidores de las cinasas LIMK y/o ROCK, teniendo dichas moléculas un amplio intervalo de citotoxicidad, desde baja toxicidad hasta alta toxicidad según las potentes aplicaciones.

Por tanto, la presente invención se refiere a un compuesto que tiene la siguiente fórmula (I):



en donde:

- "a" es un enlace sencillo y "b" es un enlace doble, o "a" es un enlace doble y "b" es un enlace sencillo;
- R₁ se selecciona del grupo que consiste en: H, grupo alquilo (C₁-C₆), halógeno y grupo cicloalquilo (C₃-C₇);
- R₂ se selecciona del grupo que consiste en: H y un grupo alquilo (C₁-C₆);
- o R₁ y R₂ pueden formar junto con los átomos de carbono que los portan un grupo cicloalquilo (C₅-C₇) o un grupo heterocicloalquilo (C₅-C₇), estando dicho grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo (C₁-C₆);
- n es 0, 1 o 2;
- cada R_i, idéntico o diferente, se selecciona de los grupos alquilo (C₁-C₆);
- R se selecciona del grupo que consiste en: grupo cicloalquilo (C₃-C₇), opcionalmente fusionado con un grupo arilo, grupo arilo, grupo heteroarilo, grupo heterocicloalquilo fusionado con un grupo arilo y grupo arilo fusionado con un grupo heterocicloalquilo, estando dichos grupos arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente R₃ seleccionado del grupo que consiste en:
 - . H,
 - . alquilo (C₁-C₆), estando dicho alquilo opcionalmente interrumpido con al menos un heteroátomo,
 - . heterocicloalquilo,
 - . arilo, estando dicho arilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente tal como:

. alcoxilo (C₁-C₆);

. NR_aR_b, R_a y R_b, independientemente entre sí, siendo H o un grupo alquilo (C₁-C₆);

5 . -X-R_c, siendo X un enlace, un grupo alquileo (C₁-C₆), preferiblemente -CH₂-, o -C(=O)-, y siendo R_c un grupo heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido con al menos un grupo alquilo (C₁-C₆), SO₂CH₃ o un grupo alquilamino (C₁-C₆);

. halógeno;

10

. -C(=O)-NR_aR_b, R_a y R_b, independientemente entre sí, siendo H o un grupo alquilo (C₁-C₆);

. --C(=O)-N(R_d)-X₁-NR_aR_b, R_d, R_a y R_b, independientemente entre sí, siendo H o un grupo alquilo (C₁-C₆), y siendo X₁ un grupo alquileo (C₁-C₆), preferiblemente CH₂; o

15

. -O-X₂-NR_eR_f, siendo X₂ un grupo alquileo (C₁-C₆), R_e y R_f, independientemente entre sí, siendo H o un grupo alquilo (C₁-C₆), o al menos uno de los grupos R_e y R_f, es un grupo protector de aminoácidos tal como un carbamato (Boc) o comprende un fluoróforo tal como difluoroborano; o

20

. heteroarilo, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente tal como:

. alcoxilo (C₁-C₆);

. NR_aR_b, R_a y R_b, independientemente entre sí, siendo H o un grupo alquilo (C₁-C₆);

25

. -C(=O)-NR_aR_b, R_a y R_b, independientemente entre sí, siendo H o un grupo alquilo (C₁-C₆); o

. -NH-C(=O)-R_a, siendo R_a H o un grupo alquilo (C₁-C₆);

30

. halógeno,

. haloalquilo (C₁-C₆),

. ariloxilo, estando dicho ariloxilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente tal como:

35

. alcoxilo (C₁-C₆);

. NR_aR_b, R_a y R_b, independientemente entre sí, siendo H o un grupo alquilo (C₁-C₆);

40

. -X-R_c, siendo X un enlace, un grupo alquileo (C₁-C₆), preferiblemente -CH₂-, o -C(=O)-, y siendo R_c un grupo heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido con al menos un grupo alquilo (C₁-C₆), SO₂CH₃ o un grupo alquilamino (C₁-C₆);

. halógeno;

45

. -C(=O)-NR_aR_b, R_a y R_b, independientemente entre sí, siendo H o un grupo alquilo (C₁-C₆); o

. -C(=O)-N(R_d)-X₁-NR_aR_b, R_d, R_a y R_b, independientemente entre sí, siendo H o un grupo alquilo (C₁-C₆), y siendo X₁ un grupo alquileo (C₁-C₆), preferiblemente CH₂;

50

. -O-haloalquilo (C₁-C₆),

. ciano,

55

. alcoxilo (C₁-C₆), y

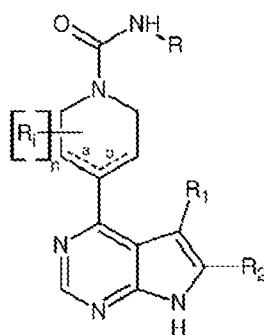
. -X-NR_aR_b, seleccionándose X en el grupo que consiste en: grupo alquileo (C₁-C₆), -O-C(=O)-, -C(=O)-, y -NH-C(=O)-, y R_a y R_b, independientemente entre sí, siendo H o un grupo alquilo (C₁-C₆);

60

o sus sales, racematos, diastereómeros o enantiómeros farmacéuticamente aceptables.

La presente invención se refiere a un compuesto que tiene la siguiente fórmula (I):

65

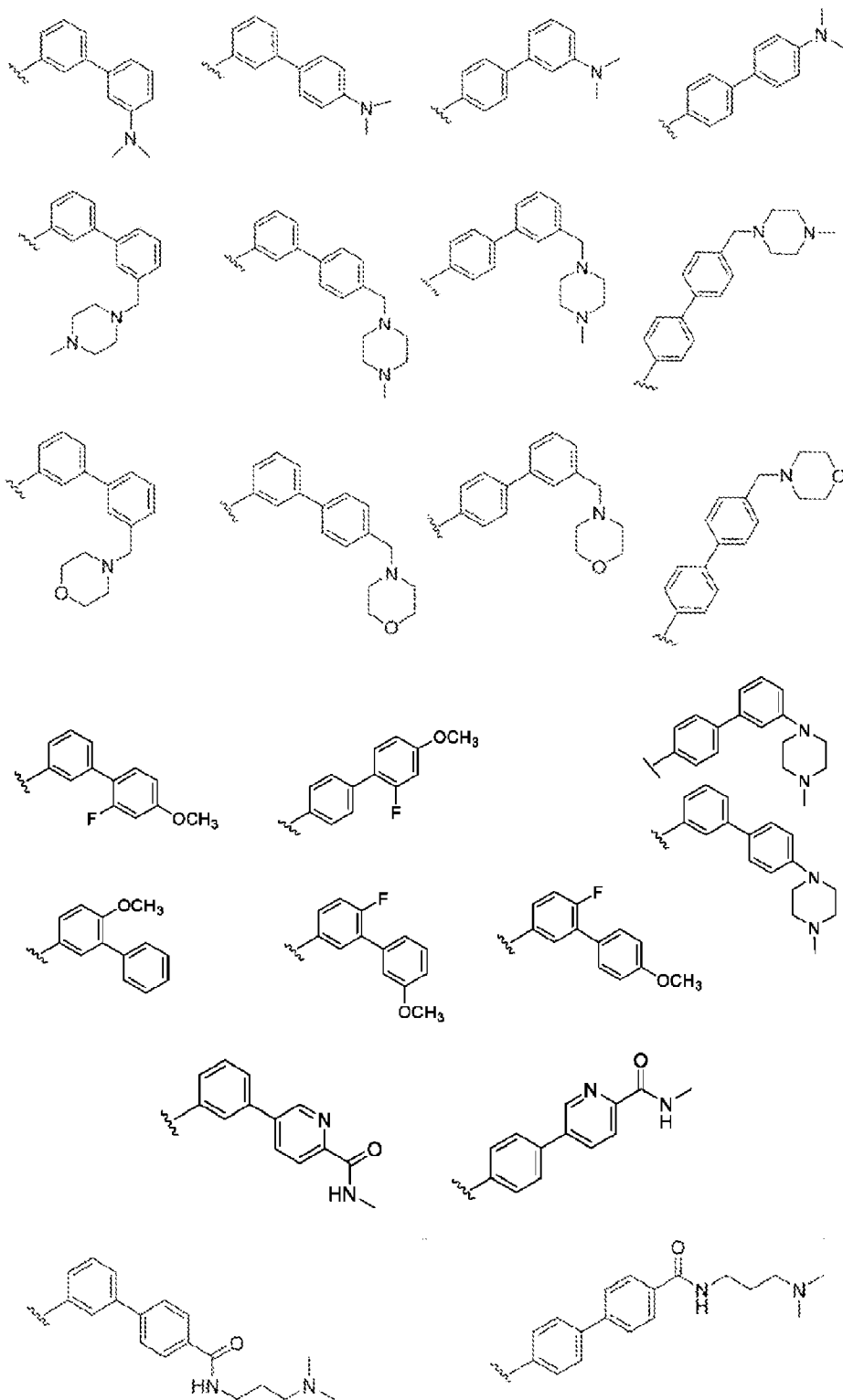


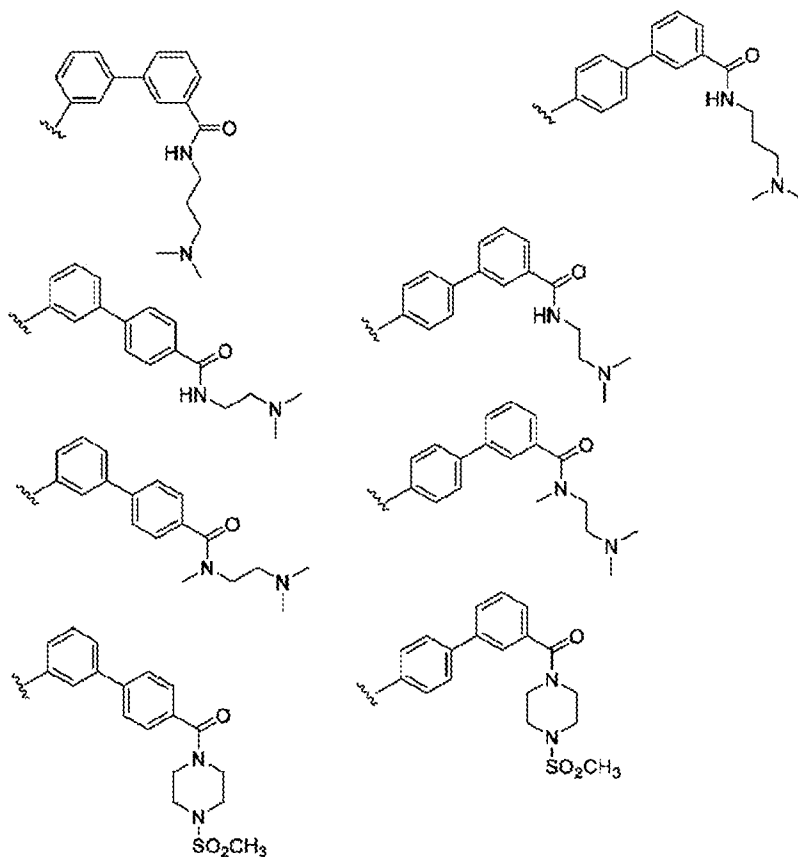
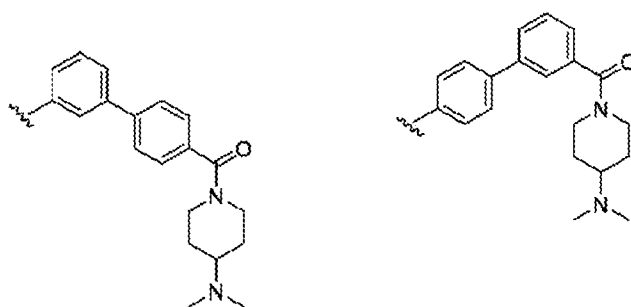
en donde:

- "a" es un enlace sencillo y "b" es un enlace doble, o "a" es un enlace doble y "b" es un enlace sencillo;
- R₁ se selecciona del grupo que consiste en: H, grupo alquilo (C₁-C₆), halógeno y grupo cicloalquilo (C₃-C₇);
- R₂ se selecciona del grupo que consiste en: H y un grupo alquilo (C₁-C₆);
- o R₁ y R₂ pueden formar junto con los átomos de carbono que los portan un grupo cicloalquilo (C₅-C₇) o un grupo heterocicloalquilo (C₅-C₇), estando dicho grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo (C₁-C₆);
- n es 0, 1 o 2;
- cada R_i, idéntico o diferente, se selecciona de los grupos alquilo (C₁-C₆);
- R se selecciona del grupo que consiste en: grupo cicloalquilo (C₃-C₇), opcionalmente fusionado con un grupo arilo, grupo arilo, grupo heteroarilo, grupo heterocicloalquilo fusionado con un grupo arilo y grupo arilo fusionado con un grupo heterocicloalquilo, estando dichos grupos arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente R₃ seleccionado del grupo que consiste en:
 - . H,
 - . alquilo (C₁-C₆), estando dicho alquilo opcionalmente interrumpido con al menos un heteroátomo,
 - . heterocicloalquilo,
 - . arilo, estando dicho arilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente tal como:
 - . alcoxilo (C₁-C₆);
 - . NR_aR_b, R_a y R_b, independientemente entre sí, siendo H o un grupo alquilo (C₁-C₆);
 - . -X-R_c, siendo X un enlace, un grupo alquilenio (C₁-C₆), preferiblemente -CH₂-, o -C(=O)-, y siendo R_c un grupo heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido con al menos un grupo alquilo (C₁-C₆), SO₂CH₃ o un grupo alquilamino (C₁-C₆);
 - . halógeno;
 - . -C(=O)-NR_aR_b, R_a y R_b, independientemente entre sí, siendo H o un grupo alquilo (C₁-C₆);
 - . -C(=O)-N(R_d)-X₁-NR_aR_b, R_d, R_a y R_b, independientemente entre sí, siendo H o un grupo alquilo (C₁-C₆), y siendo X₁ un grupo alquilenio (C₁-C₆), preferiblemente CH₂; o
 - . -O-X₂-NR_eR_f, siendo X₂ un grupo alquilenio (C₁-C₆), R_e y R_f, independientemente entre sí, siendo H o un grupo alquilo (C₁-C₆), o al menos uno de los grupos R_e y R_f, es un grupo protector de aminoácidos tal como un carbamato o comprende un fluoróforo o es SO₂CH₃; o
 - . heteroarilo, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente tal como:
 - . alcoxilo (C₁-C₆);

- . NR_aR_b, R_a y R_b, independientemente entre sí, siendo H o un grupo alquilo (C₁-C₆);
 . -C(=O)-NR_aR_b, R_a y R_b, independientemente entre sí, siendo H o un grupo alquilo (C₁-C₆); o
 . -NH-C(=O)-R_a, siendo R_a H o un grupo alquilo (C₁-C₆);
 . halógeno,
 . haloalquilo (C₁-C₆),
 . ariloxilo, estando dicho ariloxilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente tal como:
 . alcoxilo (C₁-C₆);
 . OH;
 . NR_aR_b, R_a y R_b, independientemente entre sí, siendo H o un grupo alquilo (C₁-C₆);
 . -X-R_c, siendo X un enlace, un grupo alquilenos (C₁-C₆), preferiblemente -CH₂-, o
 -C(=O)-, y siendo R_c un grupo heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido con al menos un grupo alquilo (C₁-C₆),
 SO₂CH₃ o un grupo alquilamino (C₁-C₆);
 . halógeno;
 . -O-bencilo,
 . -O-C(=O)-NR_aR_b, R_a y R_b, independientemente entre sí, siendo H o un grupo alquilo (C₁-C₆);
 . -NH-C(=O)-R_a, siendo R_a H o un grupo alquilo (C₁-C₆);
 . -C(=O)-NR_aR_b, R_a y R_b, independientemente entre sí, siendo H o un grupo alquilo (C₁-C₆); o
 . -C(=O)-N(R_d)-X₁-NR_aR_b, R_d, R_a y R_b, independientemente entre sí, siendo H o un grupo alquilo (C₁-C₆), y siendo X₁
 un grupo alquilenos (C₁-C₆), preferiblemente CH₂;
 . heteroariloxilo, estando dicho heteroariloxilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente tal como: -O-
 C(=O)-NR_aR_b, R_a y R_b, independientemente entre sí, siendo H o un grupo alquilo (C₁-C₆);
 . -O-haloalquilo (C₁-C₆),
 . ciano,
 . alcoxilo (C₁-C₆),
 . -X-NR_aR_b, seleccionándose X en el grupo que consiste en: grupo alquilenos (C₁-C₆), -O-C(=O)-, -C(=O)-, y -NH-C(=O)-
 , y R_a y R_b, independientemente entre sí, siendo H o un grupo alquilo (C₁-C₆);
 . -X'-R_c, siendo X' -C(=O)- o un radical alquilenos -O-(C₁-C₆), siendo R_c un grupo cicloalquilo, opcionalmente sustituido
 con al menos un halógeno, o siendo R_c un grupo heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido con SO₂CH₃ o al menos
 un grupo alquilo (C₁-C₆); y
 . -O-X₂-NR_eR_f, siendo X₂ un grupo alquilenos (C₁-C₆), R_e y R_f, independientemente uno del otro, siendo H o un grupo
 alquilo (C₁-C₆), o al menos uno de los grupos R_e y R_f, es un grupo protector de aminoácidos tal como un carbamato
 (Boc);
 o sus sales, racematos, diastereómeros o enantiómeros farmacéuticamente aceptables.
- Según una realización, en la fórmula (I), R es un grupo cicloalquilo (C₃-C₇), preferiblemente un grupo ciclohexilo no
 sustituido.
- Según otra realización, en la fórmula (I), R es un grupo arilo, opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente
 R₃ como se ha definido anteriormente, y es preferiblemente un grupo fenilo opcionalmente sustituido como se ha
 definido anteriormente.

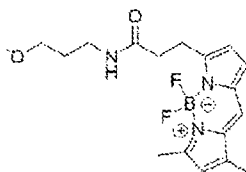
Según una realización, cuando R es un grupo arilo, preferiblemente un grupo fenilo, sustituido con al menos un grupo arilo sustituido, preferiblemente un grupo fenilo sustituido, se pueden mencionar los siguientes grupos R:





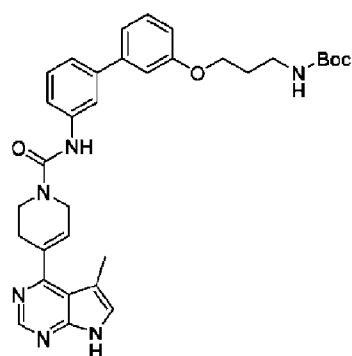
Según una realización, en la fórmula (I), R es un grupo arilo, preferiblemente un grupo fenilo, sustituido con al menos un grupo arilo, preferiblemente un grupo fenilo, sustituido con un grupo $-O-X_2-NR_eR_f$ como se ha definido anteriormente.

Preferiblemente, en esta realización, el grupo $-O-X_2-NR_eR_f$ se selecciona de los siguientes grupos: $O-X_2-NHBoc$, preferiblemente $-O-(CH_2)_3-NHBoc$, $-O-X_2-NH-C(=O)alquilo$, preferiblemente $-O-(CH_2)_3-NH-C(=O)Me$, $-O-X_2-NH-SO_2-alquilo$, preferiblemente $-O-(CH_2)_3-NH-SO_2-Me$, grupo $-O-X_2-NR_eR_f$ en donde R_e y R_f son grupos alquilo, preferiblemente metilo, y el grupo que tiene la siguiente fórmula:

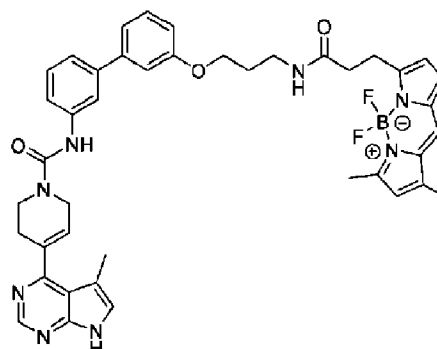


Según una realización, al menos uno de los R_e y R_f es un grupo protector de amino, tal como un carbamato (Boc), o comprende un fluoróforo, tal como los derivados de difluoroborano. Como derivados de difluoroborano, puede mencionarse el fluoróforo 5,5-difluoro-1,3-dimetil-5H-dipirrol[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinina.

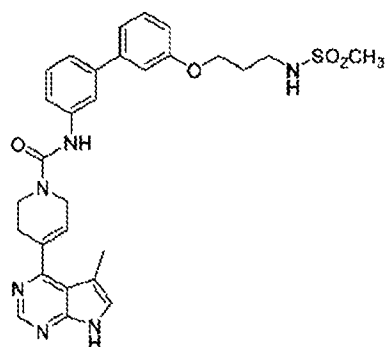
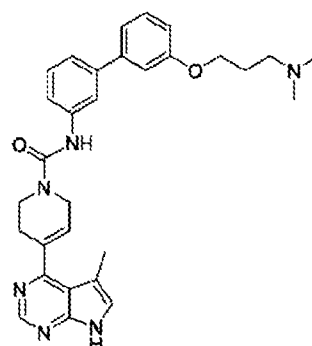
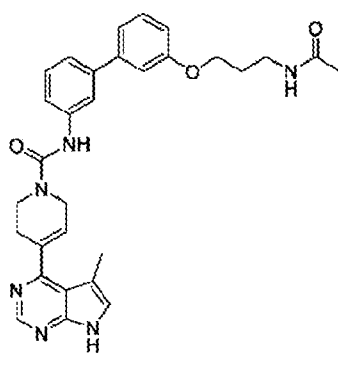
Según esta realización, se pueden mencionar los siguientes compuestos:



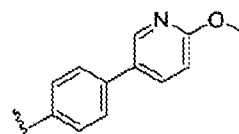
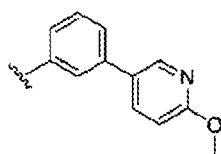
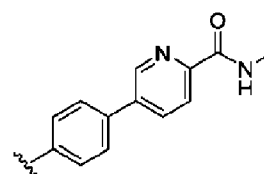
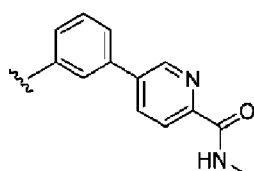
(166)

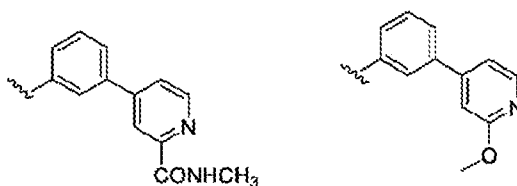


(169)



según una realización, cuando R es un grupo arilo, preferiblemente un grupo fenilo, sustituido con al menos un grupo heteroarilo sustituido, se pueden mencionar los siguientes grupos R:





Las siguientes definiciones se exponen para ilustrar y definir el significado y el alcance de los diversos términos utilizados para describir la invención en la presente memoria.

La expresión “C₁-C₂” significa una cadena basada en carbono que puede tener de t a z átomos de carbono, por ejemplo, C₁-C₃ significa una cadena basada en carbono que puede tener de 1 a 3 átomos de carbono.

El término “grupo alquilo” significa: un grupo alifático lineal o ramificado, saturado, basado en hidrocarburos que comprende, a menos que se mencione lo contrario, de 1 a 12 átomos de carbono. A modo de ejemplos, se pueden mencionar los grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo o pentilo.

El término “grupo arilo” significa: un grupo aromático cíclico que comprende entre 6 y 10 átomos de carbono. A modo de ejemplos de grupos arilo, se pueden mencionar los grupos fenilo o naftilo.

El término “grupo heteroarilo” significa: un grupo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre O, S o N. A modo de ejemplos, se pueden mencionar imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, tiofenilo, pirazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, grupos razinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, indazolilo, benzotiazolilo, isobenzotiazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo e isoquinolinilo.

Por medio de un heteroarilo que comprende de 5 a 6 átomos, incluyendo de 1 a 4 átomos de nitrógeno, se pueden mencionar en particular los siguientes grupos representativos: pirrolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo y 1,2,3-triazinilo.

También se pueden mencionar, a modo de heteroarilo, tiofenilo, oxazolilo, furazanilo, 1,2,4-tiadiazolilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, imidazo [1,2-a] piridina, imidazo [2,1-b] tiazolilo, cinolinilo, benzofurazanilo, azainilo, dolilo, bencimidazolilo, benzotiofenilo, tienopiridilo, tienopirimidinilo, pirrolopiridilo, imidazopiridilo, benzoazaindol, 1,2,4-triazinilo, indolizínilo, isoxazolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, purinilo, quinazolinilo ilo, isoquinolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, carbazolilo y también los grupos correspondientes resultante de su fusión o de la fusión con el núcleo de fenilo.

El término “grupo heterocicloalquilo” significa: un grupo monocíclico o bicíclico de 4 a 10 miembros, saturado o parcialmente insaturado, que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados entre O, S o N; el grupo heterocicloalquilo puede estar unido al resto de la molécula mediante un átomo de carbono o mediante un heteroátomo; el término heterocicloalquilo bicíclico incluye bicicletas fusionadas y anillos de tipo espiral.

A modo de heterocicloalquilo saturado que comprende de 5 a 6 átomos, se pueden mencionar oxetanilo, tetrahidrofuranilo, dioxolanilo, pirrolidinilo, azepinilo, oxazepinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, tetrahidrotiofenilo, ditiolanilo, tiazolidinilo, tetrahidropirranilo, tetrahidropirranilo, tetrahidropiridinilo dinilo, dioxanilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropirranilo, ditianilo, tiomorfolinilo o isoxazolidinilo.

Entre los heterocicloalquilos, también pueden mencionarse, a modo de ejemplo, grupos bicíclicos como (8aR)-hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il, octahidroindozililino, diazepanilo, dihidroimidazopirazinilo y diazabicycloheptanilo, o bien anillos diazaspiro como 1,7-diazaspiro[4. 4]non-7-il o 1-etil-1,7-diazaspiro[4.4]non-7-ilo.

Cuando el heterocicloalquilo está sustituido, la o las sustituciones pueden estar en uno (o más) átomo(s) de carbono y/o en el/los heteroátomo(s). Cuando el heterocicloalquilo comprende varios sustituyentes, pueden estar portados por un mismo átomo o por átomos diferentes.

El término “grupo cicloalquilo” significa: un grupo cíclico basado en carbono que comprende, a menos que se mencione lo contrario, de 3 a 6 átomos de carbono. A modo de ejemplo, se pueden mencionar los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.

Cuando un radical alquilo está sustituido con un grupo arilo, se usa el término radical “arilalquilo” o “aralquilo”. Los radicales “arilalquilo” o “aralquilo” son radicales aril-alquilo, siendo los grupos arilo y alquilo los definidos anteriormente. Entre los radicales arilalquilo, se pueden mencionar en particular los radicales bencilo o fenetilo.

El término “halógeno” significa: un flúor, un cloro, un bromo o un yodo.

El término “grupo alcoxilo” significa: un radical -O-alquilo donde el grupo alquilo es como se definió anteriormente. A modo de ejemplo, se pueden mencionar los grupos alquilo -O-(C₁-C₄), y en particular el grupo -O-metilo, el grupo -O-etilo como grupo -O-C-alquilo, el grupo -O-propilo, el grupo -O-isopropilo y como grupo alquilo -O-C₄, el grupo -O-butilo, -O-isobutilo o -O-terc-butilo.

Los radicales “alquilo”, “cicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo” y “heterocicloalquilo” mencionados anteriormente pueden sustituirse con uno o más sustituyentes. Entre estos sustituyentes, se pueden mencionar los siguientes grupos: amino, hidroxilo, tiol, oxo, halógeno, alquilo, alcoxilo, alquiltio, alquilamino, ariloxilo, arilalcoxilo, ciano, trifluorometilo, carboxilo o carboxialquilo.

El término “alquiltio” significa: un grupo -S-alquilo, siendo el grupo alquilo como se ha definido anteriormente.

El término “alquilamino” significa: un grupo -NH-alquilo, siendo el grupo alquilo como se ha definido anteriormente.

El término “ariloxilo” significa: un grupo -O-arilo, siendo el grupo arilo como se ha definido anteriormente.

El término “arilalcoxilo” significa: un grupo aril-alcoxilo, siendo los grupos arilo y alcoxilo los definidos anteriormente.

El término “carboxialquilo” significa: un grupo HOOC-alquilo, siendo el grupo alquilo como se ha definido anteriormente. Como ejemplos de grupos carboxialquilo, se pueden mencionar en particular carboximetilo o carboxietilo.

El término “grupo haloalquilo” significa: un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno están (son) reemplazados por un átomo de halógeno. A modo de ejemplo, se pueden mencionar los fluoroalquilos, en particular CF₃ o CHF₂.

El término “carboxilo” significa: un grupo COOH.

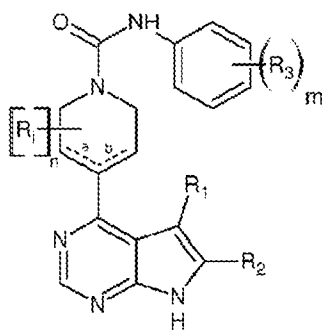
El término “oxo” significa: “=O”.

En algunas realizaciones de la invención, los compuestos de la invención pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, presentarse como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoisoméricas individuales. Todas estas formas isoméricas de estos compuestos están incluidas en la presente invención, a menos que se indique expresamente lo contrario.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención pueden contener uno o más dobles enlaces y, por lo tanto, presentarse como isómeros individuales o mezclas de isómeros Z y/o E. Todas estas formas isoméricas de estos compuestos están incluidas en la presente invención, a menos que se indique expresamente lo contrario.

En las realizaciones donde los compuestos de la invención pueden contener múltiples formas tautoméricas, la presente invención también incluye todas las formas tautoméricas de dichos compuestos, a menos que se indique expresamente lo contrario.

Una familia preferida de compuestos según la invención son los compuestos que tienen la siguiente fórmula (II):

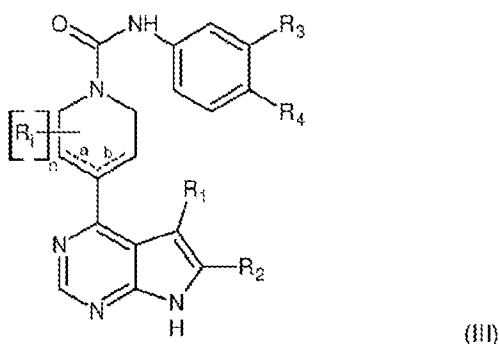


en donde:

- a, b, n, R_i, R₁, y R₂ son tal como se definieron anteriormente en la fórmula (I), y
- m es 1 o 2, y cada R₃, idéntico o diferente, es tal como se definió en la fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (II) son compuestos de fórmula (I) en donde R es un grupo fenilo, sustituido con al menos un grupo R₃.

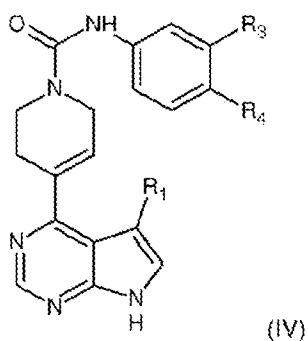
Una familia preferida de compuestos según la invención son los compuestos que tienen la siguiente fórmula (III):



en donde:

- a, b, n, R₁, R₂, y R₃ son tal como se definieron anteriormente en la fórmula (I), y
- R₄ es H, halógeno o ariloxilo.

Una familia preferida de compuestos según la invención son los compuestos que tienen la siguiente fórmula (IV):



en donde:

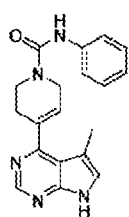
- R₁ es H o un grupo alquilo (C₁-C₆);
- R₃ se selecciona del grupo que consiste en:
 - H,
 - alquilo (C₁-C₆),
 - arilo, preferiblemente fenilo, estando dicho arilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente tal como alcoxilo (C₁-C₆), en particular OMe, o halógeno tal como F,
 - heteroarilo, tal como piridinilo, imidazolilo, pirrolilo o triazolilo,
 - halógeno, tal como F, Cl o Br,
 - haloalquilo (C₁-C₆), tal como CF₃,
 - ariloxilo, en particular feniloxilo, estando dicho ariloxilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente tal como alcoxilo (C₁-C₆), preferiblemente OMe,
 - -O-haloalquilo (C₁-C₆), tal como OCF₃,
 - ciano,
 - alcoxilo (C₁-C₆), tal como OMe, y

- $-O-C(=O)-NR_aR_b$, R_a y R_b , independientemente entre sí, siendo H o un grupo alquilo (C_1-C_6); y
- R_4 es H, halógeno o ariloxilo, tal como feniloxilo,

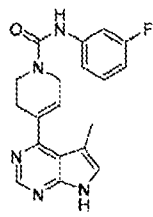
5 o R_3 y R_4 forman junto con los átomos de carbono que los portan un grupo fenilo o un grupo heterocicloalquilo que comprende preferiblemente 2 átomos de oxígeno y 3 átomos de carbono.

Preferiblemente, en la fórmula (IV), R_1 es metilo.

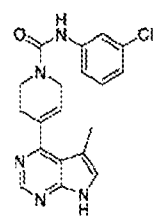
10 Los compuestos preferidos de fórmula (IV) son los siguientes:



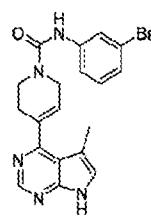
(5)



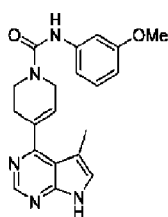
(6)



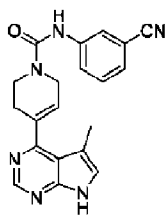
(7)



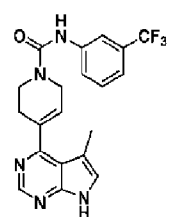
(8)



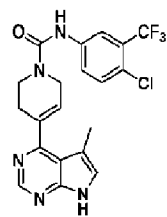
(9)



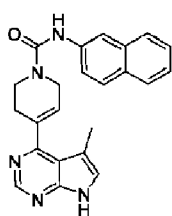
(10)



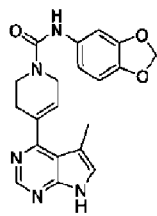
(11)



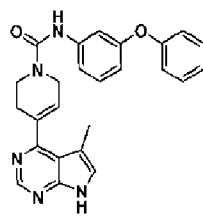
(12)



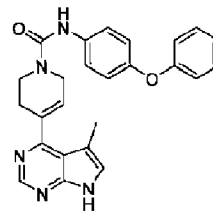
(13)



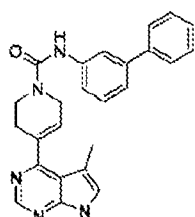
(14)



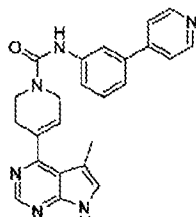
(15)



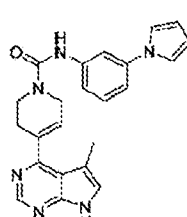
(16)



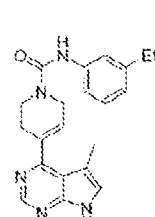
(17)



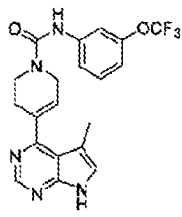
(18)



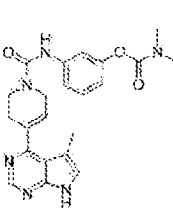
(19)



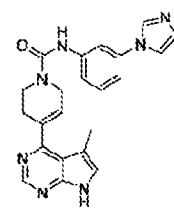
(20)



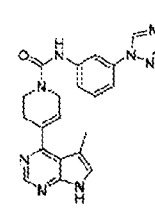
(21)



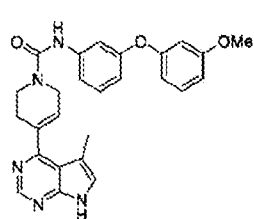
(22)



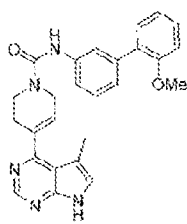
(24)



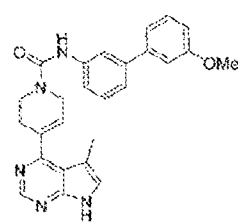
(26)



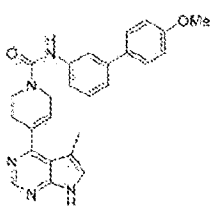
(28)



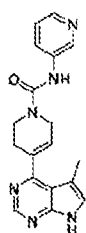
(29)



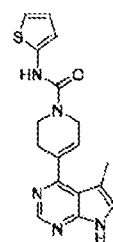
(30)



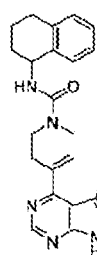
(31)



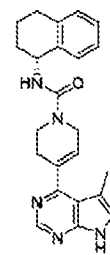
(32)



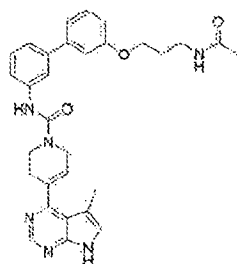
(33)



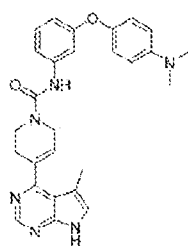
(34-rac)



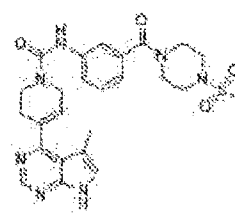
(35-R)



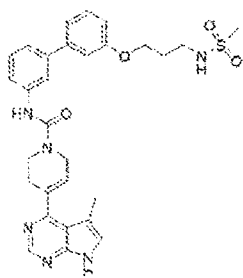
(40)



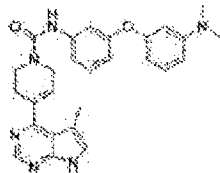
(42)



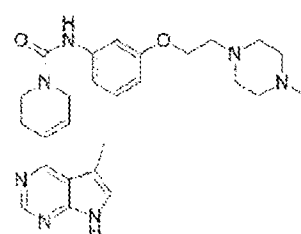
(172)



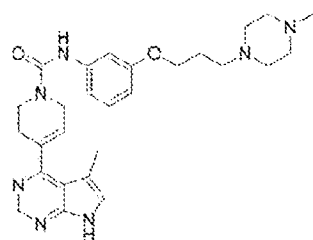
(175)



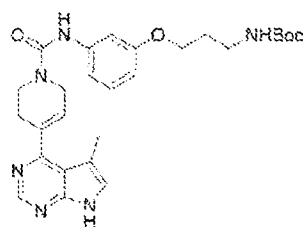
(177)



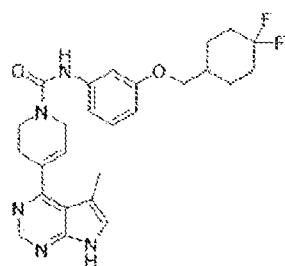
(184)



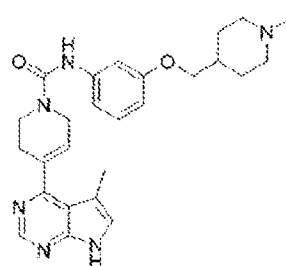
(185)



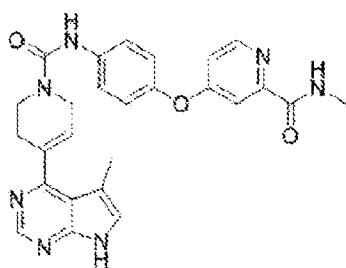
(188)



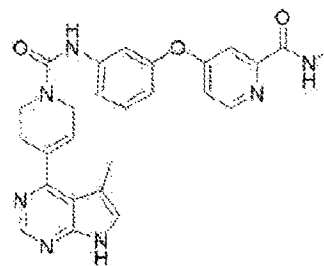
(191)



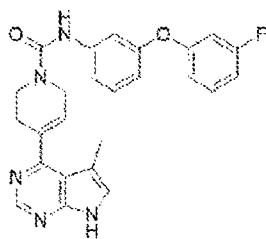
(195)



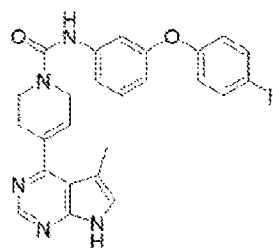
(196)



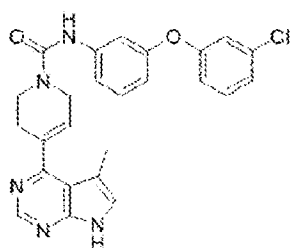
(198)



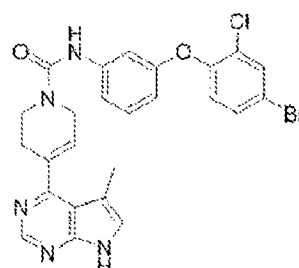
(200)



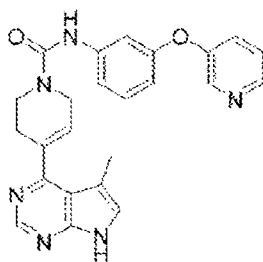
(202)



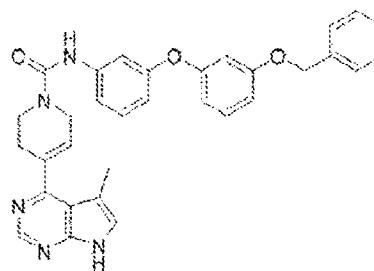
(204)



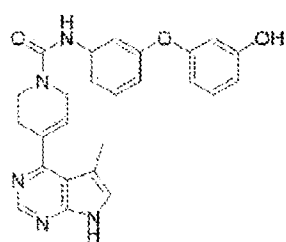
(206)



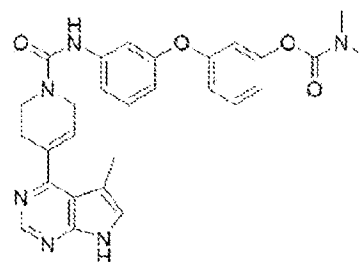
(208)



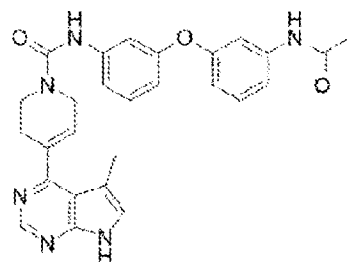
(211)



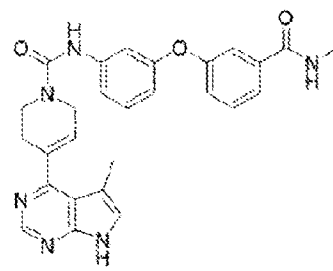
(213)



(216)

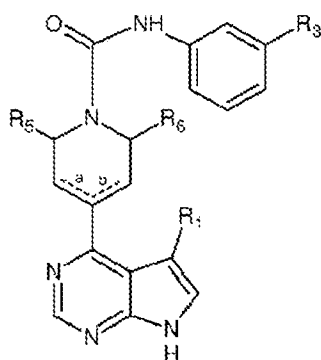


(219)



(222)

Una familia preferida de compuestos según la invención son los compuestos que tienen la siguiente fórmula (V):



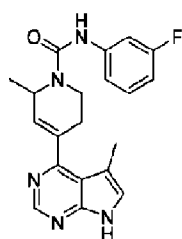
(V)

en donde:

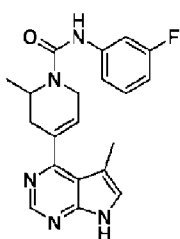
- "a" es un enlace sencillo y "b" es un enlace doble, o "a" es un enlace doble y "b" es un enlace sencillo;
- R₁ es un grupo alquilo (C₁-C₆), preferiblemente metilo;
- R₅ es un grupo alquilo (C₁-C₆), preferiblemente metilo;
- R₆ es H o un grupo alquilo (C₁-C₆), preferiblemente metilo;
- R₃ se selecciona del grupo que consiste en:
 - halógeno, tal como F, Cl o Br, y
 - ariloxilo, en particular feniloxilo.

Preferiblemente, en la fórmula (V), R₁ es metilo.

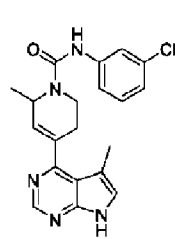
Los compuestos preferidos de fórmula (V) son los siguientes:



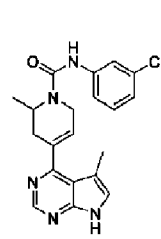
(47a)



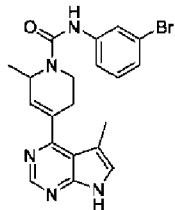
(47b)



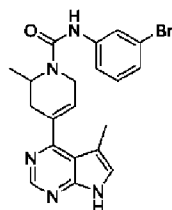
(48a)



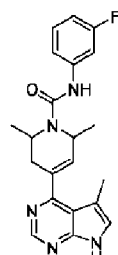
(48b)



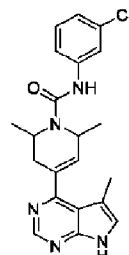
(49a)



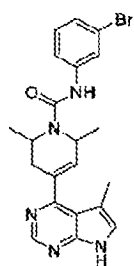
(49b)



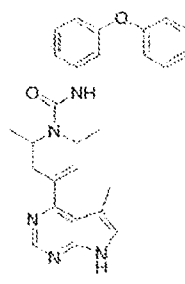
(57)



(58)

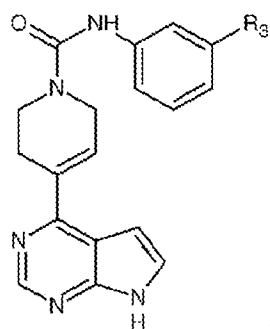


(59)



(60)

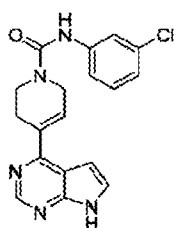
Una familia preferida de compuestos según la invención son los compuestos que tienen la siguiente fórmula (VI):



(VI)

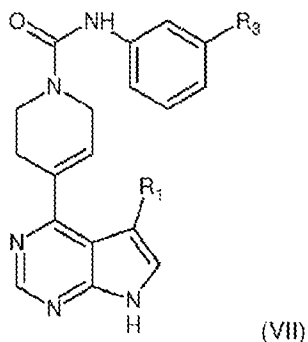
en donde R₃ es halógeno.

Un compuesto preferido de fórmula (VI) es el siguiente:



(63)

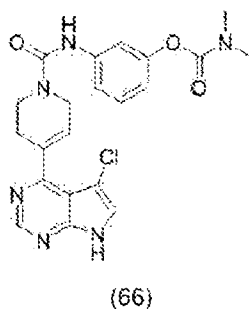
Una familia preferida de compuestos según la invención son los compuestos que tienen la siguiente fórmula (VII):



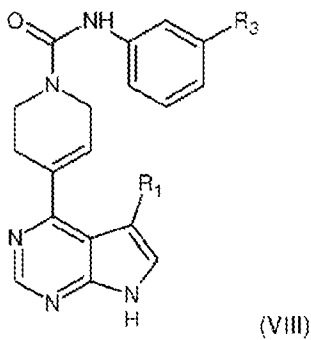
en donde:

- R_1 es halógeno, preferiblemente Cl; y
- R_3 es $-O-C(=O)-NR_aR_b$, R_a y R_b , independientemente entre sí, siendo H o un grupo alquilo (C_1-C_6).

Un compuesto preferido de fórmula (VII) es el siguiente:



Una familia preferida de compuestos según la invención son los compuestos que tienen la siguiente fórmula (VIII):



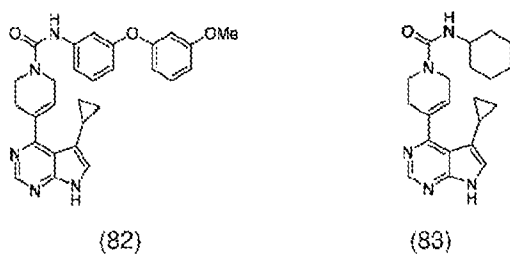
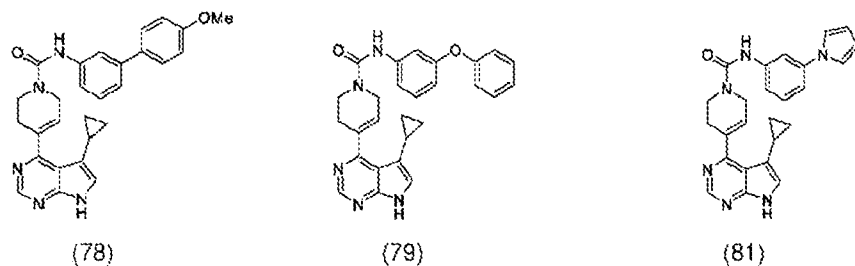
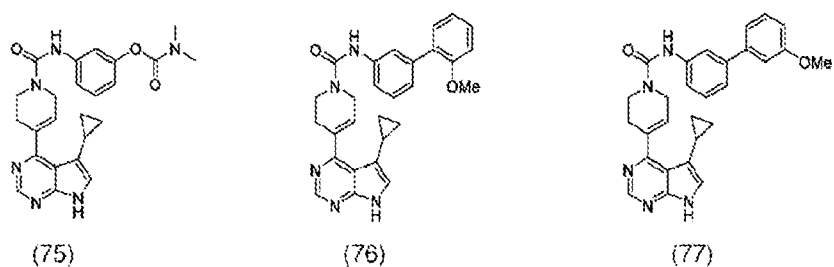
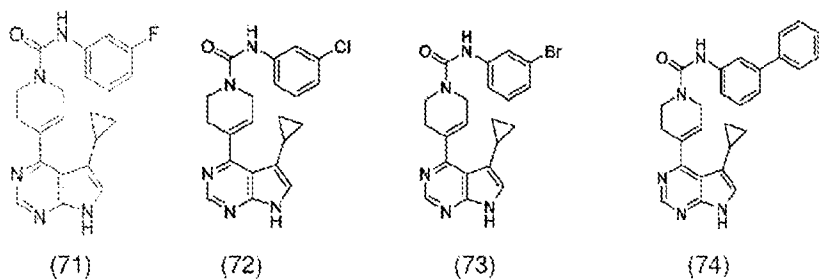
en donde:

- R_1 es un grupo cicloalquilo (C_3-C_7), preferiblemente ciclopropilo;
- R_3 se selecciona del grupo que consiste en:
 - arilo, preferiblemente fenilo, estando dicho arilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente tal como alcoxilo (C_1-C_6), en particular OMe,
 - heteroarilo, tal como pirrolilo,
 - halógeno, tal como F, Cl o Br,
 - ariloxilo, en particular feniloxilo, estando dicho ariloxilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente tal como alcoxilo (C_1-C_6), preferiblemente OMe, y

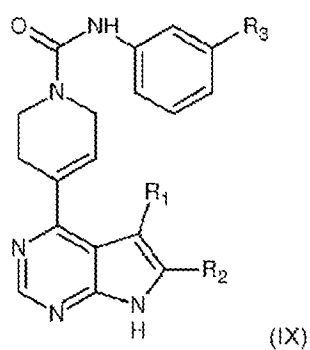
- $-O-C(=O)-NR_aR_b$, R_a y R_b , independientemente entre sí, siendo H o un grupo alquilo (C_1-C_6).

Preferiblemente, en la fórmula (VIII), R_1 es ciclopropilo.

Los compuestos preferidos de fórmula (VIII) son los siguientes:



Una familia preferida de compuestos según la invención son los compuestos que tienen la siguiente fórmula (IX):

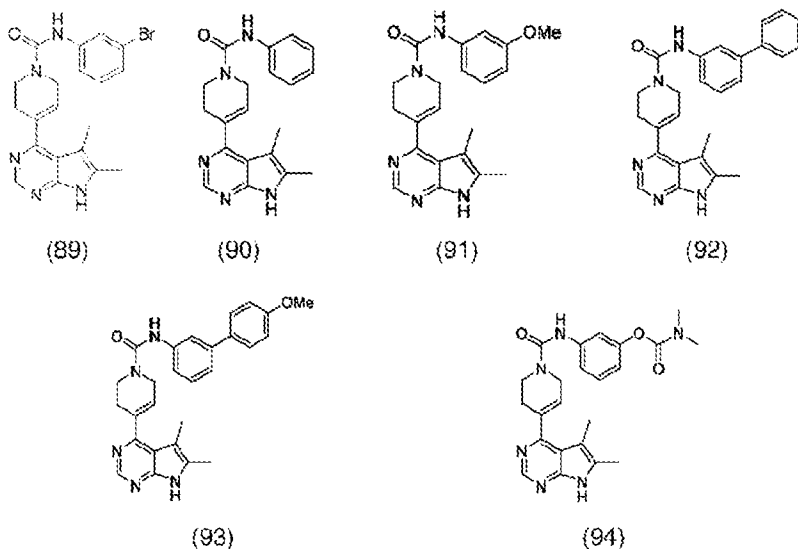


en donde:

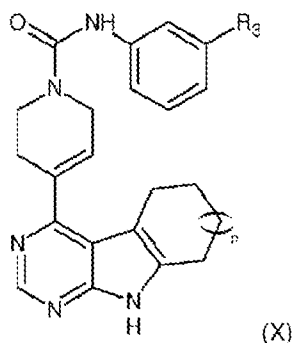
- R₁ es un grupo alquilo (C₁-C₆), preferiblemente metilo;
- R₂ es un grupo alquilo (C₁-C₆), preferiblemente metilo;
- 5 - R₃ se selecciona del grupo que consiste en:
 - H,
 - arilo, preferiblemente fenilo, estando dicho arilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente tal como alcoxilo (C₁-C₆), en particular OMe,
 - 10 • halógeno, tal como F, Cl o Br,
 - alcoxilo (C₁-C₆), tal como OMe, y
 - 15 • -O-C(=O)-NR_aR_b, R_a y R_b, independientemente entre sí, siendo H o un grupo alquilo (C₁-C₆).

Preferiblemente, en la fórmula (IX), R₁ y R₂ son idénticos. Más preferiblemente, son metilo.

20 Los compuestos preferidos de fórmula (IX) son los siguientes:



Una familia preferida de compuestos según la invención son los compuestos que tienen la siguiente fórmula (X):

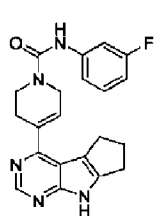


en donde:

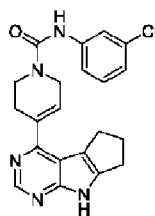
- p es 0, 1 o 2;
- R₃ se selecciona del grupo que consiste en:
 - H,
 - 65 • alquilo (C₁-C₆), estando dicho alquilo opcionalmente interrumpido con al menos un heteroátomo,

- eterocicloalquilo, tal como morfolinilo,
- arilo, preferiblemente fenilo, estando dicho arilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente tal como alcoxilo (C_1-C_6),
- heteroarilo, tal como piridinilo,
- halógeno,
- ariloxilo,
- haloalquilo (C_1-C_6),
- ciano,
- alcoxilo (C_1-C_6), y
- $-X-NR_aR_b$, seleccionándose X en el grupo que consiste en: grupo alquileo (C_1-C_6), $-O-C(=O)-$, $-C(=O)-$, y $-NH-C(=O)-$, y R_a y R_b , independientemente entre sí, siendo H o un grupo alquilo (C_1-C_6).

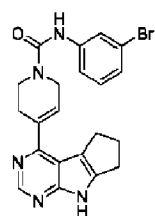
Los compuestos preferidos de fórmula (X) son los siguientes:



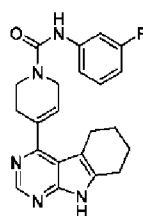
(110)



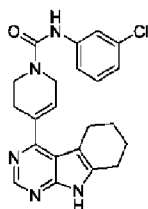
(111)



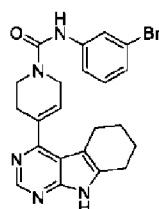
(112)



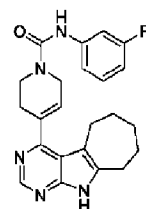
(113)



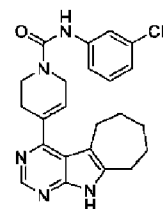
(114)



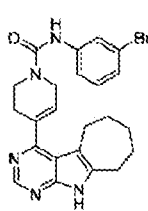
(115)



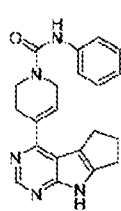
(116)



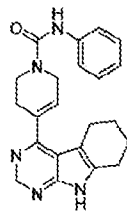
(117)



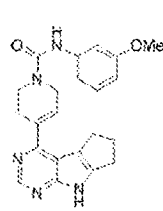
(118)



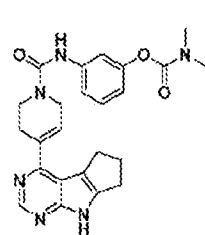
(119)



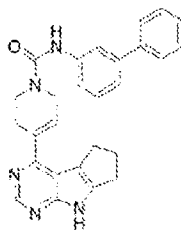
(120)



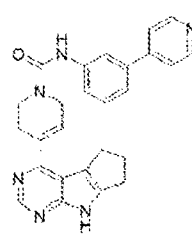
(121)



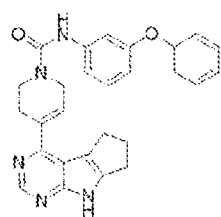
(122)



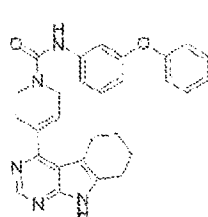
(123)



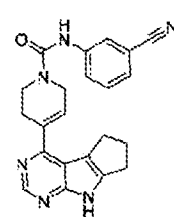
(124)



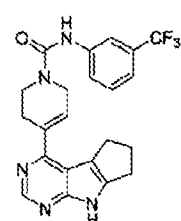
(125)



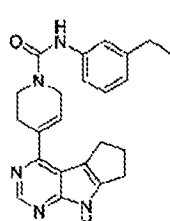
(126)



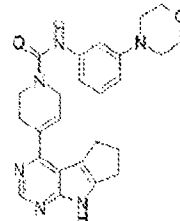
(127)



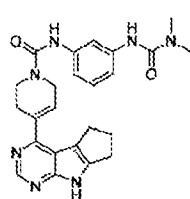
(128)



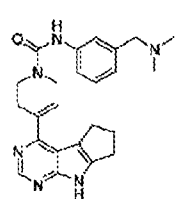
(129)



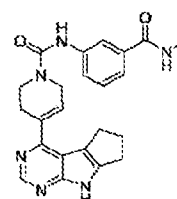
(130)



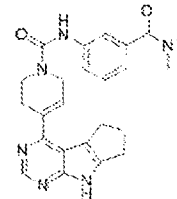
(131)



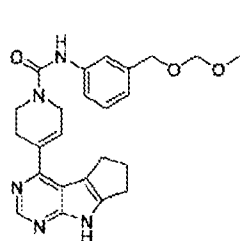
(132)



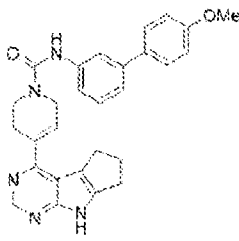
(133)



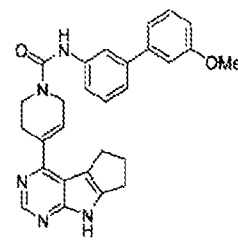
(134)



(135)

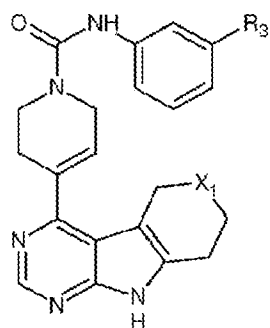


(136)



(137)

Una familia preferida de compuestos según la invención son los compuestos que tienen la siguiente fórmula (XI):

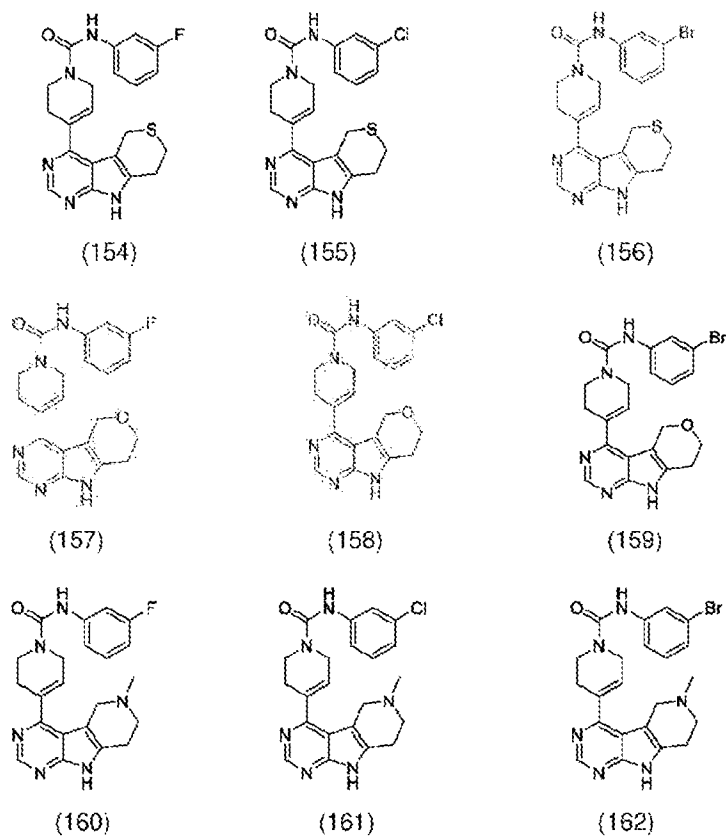


(XI)

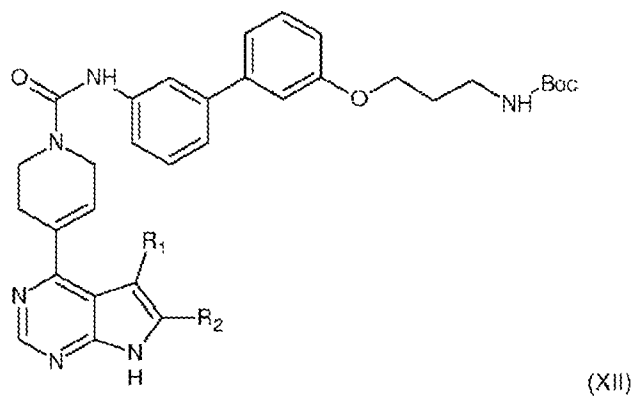
en donde:

- X₁ es -O-, -S- o -N(alquilo (C₁-C₆))-; tal como -N(Me)-; y
- R₃ es halógeno.

Los compuestos preferidos de fórmula (XI) son los siguientes:



Una familia preferida de compuestos según la invención son los compuestos que tienen la siguiente fórmula (XII):

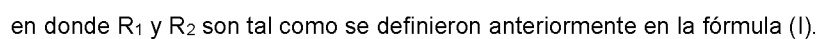
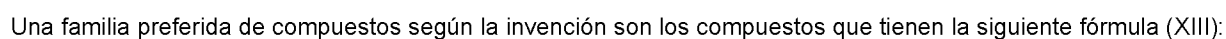


en donde R_1 y R_2 son tal como se definieron anteriormente en la fórmula (I).

Preferiblemente, en la fórmula (XII), R_1 es un grupo alquilo (C_1-C_6), tal como metilo o etilo, o un grupo cicloalquilo (C_3-C_7), tal como ciclopropilo.

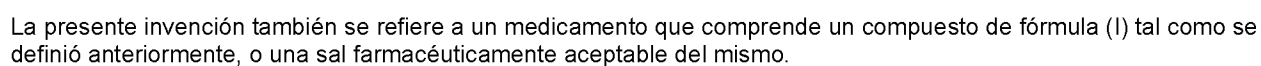
Preferiblemente, en la fórmula (XII), R_2 es H o un grupo alquilo (C_1-C_6), tal como un etilo.

Los compuestos preferidos de fórmula (XII) son los siguientes:



Preferiblemente, en la fórmula (XIII), R₂ es H o un grupo alquilo (C₁-C₆), tal como un etilo.

Los compuestos preferidos de fórmula (XIII) son los siguientes:



La presente invención también se refiere a un medicamento que comprende un compuesto de fórmula (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII) o (XIII) tal como se definió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (I) tal como se definió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y también al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII) o (XIII) tal como se definió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y también al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Dichos excipientes se seleccionan, según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, de entre los excipientes habituales que conocen los expertos en la materia.

15 La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal como se definió anteriormente, o a una sal de adición de este compuesto con un ácido farmacéuticamente aceptable, para su uso como medicamento.

20 La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal como se definió anteriormente, o a una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto, para su uso como fármaco.

25 La presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) como se definió anteriormente, o de fórmula (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII) o (XIII) como se definió anteriormente, para su uso en un método de tratamiento de una afección seleccionada en el grupo que consiste en cánceres, tales como mama, pulmón, páncreas, cánceres de próstata, colorrectales, leucemias, gliomas, melanomas y osteosarcomas, infecciones por viriones (VIH, virus del Ébola y del herpes...), hipertensión ocular y formación de glaucoma, neurofibromatosis de tipo 1 y 2 (NF1 y NF2), lesiones psoriásicas, inflamatorias enfermedades e hiperalgesia, sensibilización central y dolor crónico, disfunción eréctil reproductiva (maduración de los ovocitos) y enfermedades neuronales como la esclerosis lateral amiotrófica, las enfermedades de Parkinson y Alzheimer, el síndrome de Williams-Beuren, la esquizofrenia y la deficiencia intelectual.

Por tanto, la presente invención también se refiere a un compuesto tal como se definió anteriormente para su uso en un método para tratar una afección como se definió anteriormente.

35 La presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) como se definió anteriormente, o de fórmula (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII) o (XIII) como se definió anteriormente, para su uso en el tratamiento del cáncer.

40 La presente invención también se refiere a un método para tratar las afecciones patológicas indicadas anteriormente, que comprende la administración, a un paciente, de una dosis eficaz de un compuesto según la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden usarse para tratar varias patologías implicadas en la regulación de la dinámica del citoesqueleto, la remodelación del citoesqueleto, la motilidad celular, la morfogénesis, la división, la diferenciación, la apoptosis, la morfología neuronal, la neuritogénesis y la oncogénesis.

50 Esto incluye: cánceres como los de mama, pulmón, páncreas, próstata, colorrectales, leucemias, gliomas, melanomas y osteosarcomas, infecciones por viriones (VIH, ébola y virus del herpes...), hipertensión ocular y formación de glaucoma, neurofibromatosis tipo 1 y 2 (NF1 y NF2), lesiones psoriásicas, enfermedades inflamatorias e hiperalgesia, sensibilización central y dolor crónico, reproducción (maduración ovocitaria) disfunción eréctil y enfermedades neuronales como la esclerosis lateral amiotrófica, las enfermedades de Parkinson y Alzheimer, el síndrome de Williams-Beuren, la esquizofrenia, deficiencia intelectual.

55 En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, el ingrediente activo de la fórmula (I) anterior, o la sal del mismo, se puede administrar en forma de administración unitaria, como una mezcla con excipientes farmacéuticos convencionales, a animales y seres humanos para el tratamiento de los trastornos y enfermedades mencionados anteriormente.

60 Las formas de administración unitaria adecuadas incluyen formas orales tales como comprimidos, cápsulas de gel blando o duro, polvos, gránulos y soluciones o suspensiones orales, formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular e intranasal, formas de administración por inhalación, formas de administración tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa, formas de administración rectal e implantes. Para la aplicación tópica, los compuestos según la invención se pueden usar en cremas, geles, pomadas o lociones.

65

Según la práctica habitual, el médico determina la dosificación adecuada para cada paciente según el modo de administración y el peso y la respuesta de dicho paciente.

Ejemplos

5

Síntesis química

Procedimiento general A: Formación de hidrazona

10 A una suspensión de 4-hidroxi-6-hidrazinilpirimidina (1,0 equiv.) en EtOH (0,5 M) se le añadió cetona correspondiente (1,5 equiv.). La reacción se calentó a reflujo durante 3 h y después se enfrió hasta 0 °C. El sólido se recogió por filtración, se lavó con Et₂O y se secó a alto vacío para proporcionar el producto deseado.

Procedimiento general B: Síntesis de Fischer

15

Una suspensión de hidrazona (1,0 equiv.) en tetralina (0,25 M) se calentó hasta 260 °C en un tubo sellado durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. El sólido se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo y Et₂O varias veces y se secó a alto vacío para proporcionar el producto deseado.

Procedimiento general C: Cloración

20 Una solución del compuesto tricíclico (1,0 equiv.) en POCl₃ (0,15 M) se calentó a 100 °C durante 1 h. El exceso de POCl₃ se retiró al vacío y la suspensión oscura resultante se suspendió en CH₂Cl₂ y se vertió en un baño de hielo. La mezcla se agitó durante 1 h y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto deseado.

Procedimiento general D: Acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura

30 A una solución del heterociclo clorado (1,0 equiv.) en THF (0,25 M) se le añadió éster de boronato (1,1 equiv.) seguido de una solución acuosa 2 M de Na₂CO₃ (3,0 equiv.). La solución se degasificó durante 20 minutos con argón y se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,1 equiv.). La mezcla se calentó luego bajo irradiación de microondas a 120 °C durante 1,5 h, se enfrió y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto deseado.

35

Procedimiento general E: Hidrogenación

40 Se añadió Pd/C (10 % en peso) (0,05 equiv.) a una solución de compuesto N-protégido (1,0 equiv.) en MeOH (0,06 M). La reacción se agitó a presión de H₂ hasta su finalización. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite que se enjuagó varias veces con MeOH. El MeOH se evaporó a presión reducida y la mezcla de reacción en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Procedimiento general F1: Desprotección de Boc, amina libre

45 A una solución del compuesto protegido con *N*-Boc (1,0 equiv.) en CH₂Cl₂ (0,04 M) a 0 °C se añadió lentamente TFA (35,0 equiv.) (CH₂Cl₂/TFA 10/1). Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se agitó hasta su finalización (monitorización por CCF). El disolvente se eliminó luego a presión reducida. El residuo se suspendió en CH₂Cl₂ y se añadió una solución acuosa 2 M de NaOH. La mezcla se agitó durante 30 minutos y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado.

50

Procedimiento general F2: Desprotección de Boc (sal de amina TFA)

55 A una solución del compuesto protegido con *N*-Boc (1,0 equiv.) en CH₂Cl₂ (0,04 M) a 0 °C se añadió lentamente TFA (35,0 equiv.). Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se agitó hasta su finalización (monitorización por CCF). A continuación, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se coevaporó 3 veces con Et₂O. El sólido resultante se suspendió en Et₂O, se filtró, se lavó con Et₂O y pentano y se secó a 60 °C al vacío para proporcionar la amina deseada en forma de una sal de TFA.

Procedimiento general G: Síntesis de urea mediante isocianatos

60 A una solución de la amina deseada (1,0 equiv.) en CH₂Cl₂ anhidro (0,07 M) bajo argón se añadió DIPEA (3,0 equiv.). La solución se enfrió hasta 0 °C y se añadió el correspondiente isocianato (1,1 equiv.). La mezcla se agitó a esta temperatura hasta su finalización (monitorización por CCF). El disolvente se eliminó luego a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto deseado.

65

Procedimiento general H: Síntesis de urea usando cloroformiato de 4-nitrofenilo

A una solución de la anilina deseada (1,0 equiv.) en THF (0,07 M) a 0 °C se le añadieron DIPEA (1,1 a 2,1 equiv.) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (1,2 equiv.). La mezcla se agitó a 0 °C hasta la desaparición total del material de partida (monitorización por CCF). A continuación, se añadieron la segunda amina (libre o como derivado salino) (1,2 equiv.) y DIPEA (2,1 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C hasta su finalización (monitorización por CCF). El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto deseado.

Procedimiento general I: Síntesis de urea mediante el reordenamiento de Curtius

A una solución de ácido (1,0 equiv.) se le añadió Et₃N (1,2 equiv.) en THF (0,05 M) a 0 °C. Se añadió cloroformiato de etilo (1,5 equiv.) y la reacción se agitó durante 1 h a 0 °C (monitorización por CCF). A continuación, se añadió una solución de NaN₃ (1,5 equiv.) en H₂O a 0 °C y se agitó durante 1,5 h (monitorización por CCF). La reacción se interrumpió con hielo y se extrajo rápidamente con EtOAc, se secó con MgSO₄, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida sin calentamiento. La acilazida se disolvió en tolueno (0,05 M) y se agitó durante 1 h a reflujo. El tolueno se retiró a presión reducida. A este isocianato recién preparado se le añadió una solución de amina (1,0 equiv.) y DIPEA (2,2 equiv.) en CH₂Cl₂ anhidro a 0 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura hasta su finalización (monitorización por CCF). El disolvente se eliminó luego a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto deseado.

Procedimiento general J: Desprotección de Boc (sal de amina HCl)

Se añadió lentamente ácido clorhídrico (solución de HCl 4 M en dioxano, 18 equiv.) a una solución del compuesto protegido con *N*-Boc (1,0 equiv.) en dioxano (0,11 M) a 0 °C. Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se agitó hasta su finalización (monitorización por CCF). Se añadió dietil éter para precipitar la sal de amina que se filtró y se lavó con Et₂O y después se secó a 60 °C al vacío para proporcionar la amina deseada en forma de una sal de HCl.

Procedimiento general K: Síntesis de Fisher modificada

Una suspensión de hidrazona (1,0 equiv.) en difenil éter (0,22 M) se desgasificó durante 20 minutos con Ar y después se calentó a reflujo durante 3 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, el sólido se filtró, se lavó varias veces con Et₂O y después se secó a 60 °C al vacío para proporcionar el producto deseado.

Procedimiento general L: Reacción de Mitsunobu

A una solución de 3-nitrofenol (1,0 equiv.) en THF seco (0,28 M) bajo argón se añadieron el alcohol primario (2,0 equiv.) y la trifenilfosfina (1,7 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos hasta la disolución completa de la trifenilfosfina. A continuación, se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) (1,7 equiv.) gota a gota a temperatura ambiente durante 5 a 10 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, luego se diluyó con H₂O y se extrajo dos veces con Et₂O. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto deseado.

Procedimiento general M: Reacción de Williamson

A una solución de 3-nitrofenol (1,0 equiv.) en MeCN seco (0,80 M) bajo argón se añadieron K₂CO₃ (1,6 equiv.) y el correspondiente haluro de alquilo (8,0 equiv.). La suspensión resultante se agitó a reflujo hasta la conversión completa (monitorización por CCF), después se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre DCM y H₂O. La fase acuosa se separó y se extrajo dos veces con DCM, después las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto deseado.

Procedimiento general N: Reducción del grupo nitro

Se cargó un matraz de fondo redondo de 50 ml con el compuesto nitro aromático (1,0 equiv.) y después se añadió una suspensión de Pd/C al 10 % en peso (0,1 equiv.) en MeOH (0,18 M). El matraz se lavó abundantemente con hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente bajo gas hidrógeno hasta la conversión completa del material de partida. La mezcla de reacción se filtró luego a través de Celite, se lavó con metanol y se concentró a presión reducida para proporcionar la amina deseada.

Procedimiento general O: *N*-alquilación

A una solución de haluro de alquilo (1,0 equiv.) en THF seco (0,18 M) en atmósfera de argón se le añadió la amina (3,1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a reflujo hasta la conversión completa, después se enfrió a temperatura

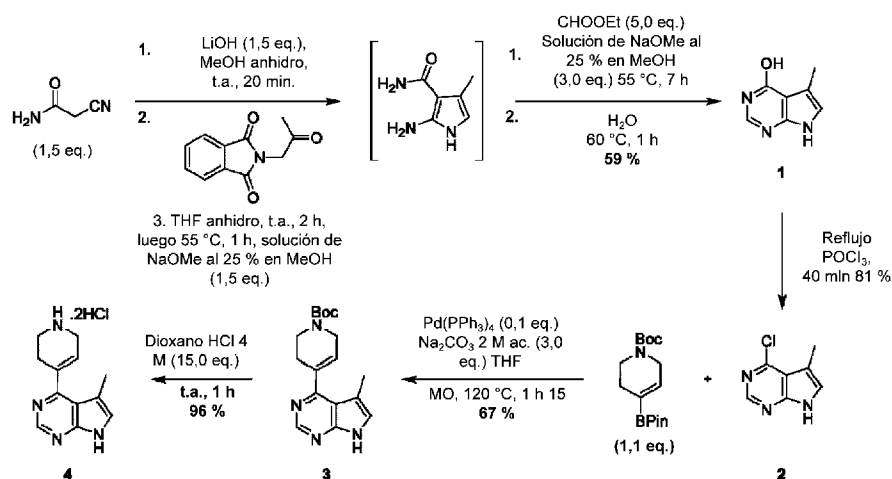
ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se agitó en una solución acuosa de HCl 1 M durante 15 min, se lavó dos veces con Et₂O y después se trató con una solución acuosa al 10 % de NaOH a pH -10-13. La capa acuosa se extrajo con Et₂O (tres veces), después las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto deseado.

Procedimiento general P: Acoplamiento Ullmann con Ar-I

Se cargó un vial de reacción de microondas secado al horno con una barra de agitación magnética, 3-aminofenol (1,2 equiv.), yoduro de cobre(I) (5 mol %), ácido 2-picolínico (10 mol %), yoduro de arilo (1,0 equiv.) y K₃PO₄ (2,0 equiv.). A continuación, se evacuó el tubo y se rellenó con argón. La secuencia de evacuación/relleno se repitió dos veces adicionales. Bajo argón, se añadieron los reactivos líquidos restantes, seguidos de DMSO seco (0,5 M). El vial se cerró herméticamente y después se colocó en una placa caliente precalentada a 80 °C y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 18-36 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadieron EtOAc y H₂O, la fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar la anilina deseada.

Familia 1.

Derivados de 3-metil pirollopirimidina



5-metil-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-4-ol (1)

A una solución de LiOH (3,5 g, 147,7 mmol, 1,5 equiv.) en MeOH anhidro (120 ml) se le añadió cianoacetamida (12,4 g, 147,7 mmol, 1,5 equiv.) en una atmósfera de argón. Esta solución se agitó durante 20 minutos y la adición de una solución de ftalimidoacetona en THF anhidro (140 ml) se realizó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó luego 2 h a temperatura ambiente y 1 h a 55 °C. Se añadió gota a gota una solución de metóxido de sodio (NaOMe) (25 % en metanol, 31,6 ml, 147,7 mmol, 1,5 equiv.) y la mezcla se agitó durante 3 h. A continuación, se añadió formiato de etilo (HCOOEt, 39,7 ml, 492,2 mmol, 5,0 equiv.) seguido de una solución de NaOMe (25 % en metanol, 63,2 ml, 295,3 mmol, 3,0 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante la noche. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con agua (500 ml), se calentó a 60 °C durante 1 h y después se concentró a presión reducida hasta un volumen pequeño (≈ 500 ml). La solución resultante se acidificó lentamente a pH = 7 con una solución acuosa de HCl 6 N, se enfrió a aproximadamente 5 °C y se agitó a esta temperatura durante 30 min. El sólido se filtró, se lavó con agua (100 ml) y se secó a 50 °C al vacío durante una noche para proporcionar el compuesto 1 (8,65 g, 59 %) en forma de un sólido marrón claro. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,50 (brs, 2H, 2 x NH), 7,73 (s, 1H, CH), 6,75 - 6,72 (m, 1H, CH), 2,26 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H, CH₃). Org. Process Res. Dev. 2007, 11 (1), 86-89.

4-cloro-5-metil-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidina (2)

El compuesto hidroxilado 1 (2,0 g, 13,4 mmol) se disolvió en POCl₃ (50 ml) y se agitó a reflujo durante 1,5 h. Tras enfriar, la mezcla se vertió lentamente en un baño de hielo-agua agitado vigorosamente y se agitó durante 30 min. La mezcla se neutralizó cuidadosamente a pH 7 con NaOH sólido. Después, la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice usando un sistema de gradiente de disolventes de PE/EtOAc desde 100/0 hasta 70/30. Finalmente, el producto se precipitó en una mezcla de acetona/PE hasta 2 (3,6 g, 81 %) en forma de un sólido beige. ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 9,49 (brs, 1H, NH), 8,60 (s, 1H, CH), 7,11 (dd, *J* = 2,3 Hz, *J* = 1,2 Hz, 1H, CH), 2,50 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H, CH₃). West, R. A. J. Org. Chem. 1961, 26, 4959-4961.

4-(5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (3)

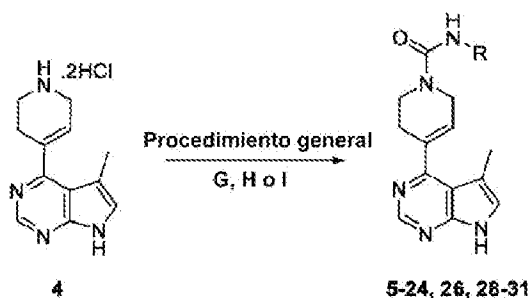
La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general D usando el bicloruro clorado 2 (0,50 g, 2,99 mmol), éster de pinacol del ácido N-Boc-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-borónico (1,02 g, 3,29 mmol, 1,1 equiv.), Pd(PPh₃)₄ (0,35 g, 0,30 mmol, 0,1 equiv.) en THF (12 ml) y una disolución 2 M de Na₂CO₃ (4,5 ml, 8,98 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 90/10 hasta 60/40 para proporcionar el compuesto 3 (0,63 g, 67 %) en forma de un sólido beige. R_f (CH₂Cl₂/acetona 60/40) 0,33. Mp: 190 - 192 °C. ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 10,40 (brs, 1H, NH), 8,81 (s, 1H, CH), 7,12 (s, 1H, CH), 6,06 - 5,87 (m, 1H, CH), 4,24 - 4,09 (m, 2H, CH₂), 3,72 (t, J = 5,6 Hz, 2H, CH₂), 2,77 - 2,65 (m, 2H, CH₂), 2,29 (d, J = 1,1 Hz, 3H, CH₃), 1,51 (s, 9H, 3 x CH₃). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para C₁₇H₂₃N₄O₂ [M+H]⁺: 315,1816, encontrado: 315,1814.

Clorhidrato de 5-metil-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (4)

A una solución del compuesto protegido con N-Boc 3 (1,68 g, 5,35 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) a 0 °C se añadió una solución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (20 ml, 80,0 mmol, 15,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Tras completarse, se añadió Et₂O (200 ml) y el precipitado resultante se filtró y se lavó con Et₂O (3 x 30 ml) para proporcionar el compuesto 4 (1,47 g, 96 %) en forma de un sólido beige. Mp: > 260 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,23 (brs, 1H, NH), 9,94 (brs, 2H, NH + H⁺), 8,98 (s, 1H, CH), 7,73 (s, 1H, CH), 6,39 - 6,28 (m, 1H, CH), 4,48 - 4,11 (m, 1H, H⁺), 3,91 - 3,81 (m, 2H, CH₂), 3,41 - 3,30 (m, 2H, CH₂), 2,98 - 2,88 (m, 2H, CH₂), 2,31 (d, J = 1,2 Hz, 3H, CH₃). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para C₁₂H₁₅N₄ [M+H]⁺: 215,1291, encontrado: 215,1295.

Subfamilia 1.1.

Derivados de 3-metilpirrolopirimidina con una hidropiridina no sustituida



Compuesto	Procedimiento general	Rendimiento (%)	R
5	G	80	
6	G	60	
7	G	47	
8	G	70	
9	G	46	
10	G	76	
11	G	72	

Compuesto	Procedimiento general	Rendimiento (%)	R
12	G	47	
13	G	60	
14	G	35	
15	G	49	
16	G	85	
17	I	34	
18	I	15	
19	I	49	
20	H	58	
21	H	70	
22	H	57	
24	H	45	
26	H	63	
28	H	55	
29	H	72	

Compuesto	Procedimiento general	Rendimiento (%)	R
30	H	78	
31	H	72	
32	H	60	
33	G	54	
34-rac	H	63	
35-R	H	60	
40	H	40	
42	H	42	
172	H	52	
175	H	59	
177	H	78	
184	H	15	
185	H	22	
188	H	57	
191	H	59	
195	H	34	

Compuesto	Procedimiento general	Rendimiento (%)	R
196	H	88	
198	H	73	
200	H	76	
202	H	74	
204	H	85	
206	H	73	
208	H	68	
211	H	79	
213	H	46	
216	H	64	
219	H	24	
222	H	41	

Ejemplo 1: 4-(5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxamida (5)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **G** usando la amina **4** (70 mg, 0,24 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (4 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 100/0 hasta 40/60 para proporcionar el compuesto **5** (64 mg, 80 %) en forma de un sólido blanquecino. R_f (CH₂Cl₂/acetona 30/70) 0,35. Mp: 245 - 247 °C. ¹H RMN (250 MHz, MeOD-d₄) δ 8,63 (s, 1H, CH), 7,45 - 7,36 (m, 2H, 2 x CH), 7,33 - 7,24 (m, 2H, 2 x CH), 7,23 (d, J = 1,3 Hz, 1H, CH), 7,09 - 6,98 (m, 1H, CH), 6,08 - 6,00 (m, 1H, CH), 4,29 (q, J = 2,8 Hz, 2H, CH₂), 3,84 (t, J = 5,6 Hz, 2H, CH₂), 2,80 - 2,68 (m, 2H, CH₂), 2,30 (d, J = 1,2 Hz, 3H, CH₃). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para C₁₉H₂₀N₅O [M+H]⁺: 334,1662, encontrado: 334,1661.

Ejemplo 2: N-(3-fluorofenil)-4-(5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxamida (6)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **G** usando la amina **4** (70 mg, 0,24 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (4 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 90/10 hasta 60/40 para proporcionar el compuesto **6** (51 mg, 60 %) en forma de un sólido blanquecino. R_f (CH₂Cl₂/acetona 70/30) 0,28. Mp: 241 - 243 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,83 (brs, 1H, NH), 8,79 (brs, 1H, NH), 8,65 (s, 1H, CH), 7,49 (d, J = 12,4 Hz, 1H, CH), 7,38 - 7,23 (m, 3H, 3 x CH), 6,86 - 6,66 (m, 1H, CH), 6,05 (s, 1H, CH), 4,34 - 4,10 (m, 2H, CH₂), 3,81 - 3,69

(m, 2H, CH₂), 2,74 - 2,64 (m, 2H, CH₂), 2,23 (s, 3H, CH₃). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-d₆) δ -112,7 - -113,0 (m). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para C₁₉H₁₉FN₅O [M+H]⁺: 352,1568, encontrado: 352,1570.

Ejemplo 3: *N*-(3-clorofenil)-4-(5-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxamida (7)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **G** usando la amina **4** (70 mg, 0,24 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (4 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 90/10 hasta 60/40 para proporcionar el compuesto **7** (42 mg, 47 %) en forma de un sólido blanquecino. R_f (CH₂Cl₂/acetona 70/30) 0,29. Mp: 232 - 234 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,84 (brs, 1H, NH), 8,77 (brs, 1H, NH), 8,65 (s, 1H, CH), 7,70 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H, CH), 7,45 (dd, *J* = 8,2 Hz, *J* = 2,0 Hz, 1H, CH), 7,32 (s, 1H, CH), 7,27 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H, CH), 6,99 (dd, *J* = 8,0 Hz, *J* = 2,1 Hz, 1H, CH), 6,09 - 6,01 (m, 1H, CH), 4,26 - 4,19 (m, 2H, CH₂), 3,74 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H, CH₂), 2,73 - 2,61 (m, 2H, CH₂), 2,24 (s, 3H, CH₃). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para C₁₉H₁₉ClN₅O [M+H]⁺: 368,1273, encontrado: 368,1275.

Ejemplo 4: *N*-(3-bromofenil)-4-(5-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxamida (8)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **G** usando la amina **4** (70 mg, 0,24 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (4 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 90/10 hasta 60/40 para proporcionar el compuesto **8** (69 mg, 70 %) en forma de un sólido blanco. R_f (CH₂Cl₂/acetona 70/30) 0,28. Mp: 223 - 225 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,82 (brs, 1H, NH), 8,75 (brs, 1H, NH), 8,65 (s, 1H, CH), 7,83 (s, 1H, CH), 7,50 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, CH), 7,31 (s, 1H, CH), 7,21 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H, CH), 7,12 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, CH), 6,05 (s, 1H, CH), 4,30 - 4,13 (m, 2H, CH₂), 3,73 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H, CH₂), 2,75 - 2,62 (m, 2H, CH₂), 2,23 (s, 3H, CH₃). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para C₁₉H₁₉BrN₅O [M+H]⁺: 412,0767, encontrado: 412,0766.

Ejemplo 5: *N*-(3-metoxifenil)-4-(5-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxamida (9)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **G** usando la amina **4** (70 mg, 0,24 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (4 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 90/10 hasta 60/40 para proporcionar el compuesto **9** (40 mg, 46 %) en forma de un sólido blanco. R_f (CH₂Cl₂/acetona 70/30) 0,30. Mp: 212 - 214 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,82 (brs, 1H, NH), 8,65 (s, 1H, CH), 8,56 (brs, 1H, NH), 7,38 - 7,06 (m, 4H, 4 x CH), 6,67 - 6,37 (m, 1H, CH), 6,15 - 5,95 (m, 1H, CH), 4,22 (s, 2H, CH₂), 3,72 (m, 5H, CH₂ + OCH₃), 2,74 - 2,59 (m, 2H, CH₂), 2,24 (s, 3H, CH₃). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para C₂₀H₂₂N₅O₂ [M+H]⁺: 364,1768, encontrado: 364,1770.

Ejemplo 6: *N*-(3-cianofenil)-4-(5-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxamida (10)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **G** usando la amina **4** (70 mg, 0,24 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (4 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 90/10 hasta 40/60 para proporcionar el compuesto **10** (65 mg, 76 %) en forma de un sólido blanquecino. R_f (CH₂Cl₂/acetona 50/50) 0,19. Mp: 207 - 209 °C. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆) δ 8,63 (s, 1H, CH), 7,89 - 7,86 (m, 1H, CH), 7,71 (ddd, *J* = 8,2 Hz, *J* = 2,3 Hz, *J* = 1,2 Hz, 1H, CH), 7,44 (td, *J* = 7,6 Hz, *J* = 2,4 Hz, 1H, CH), 7,35 (dt, *J* = 7,7 Hz, *J* = 1,4 Hz, 1H, CH), 7,24 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H, CH), 6,13 - 5,98 (m, 1H, CH), 4,37 - 4,23 (m, 2H, CH₂), 3,86 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H, CH₂), 2,80 - 2,67 (m, 2H, CH₂), 2,31 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H, CH₃). ¹HRMS (EI-MS) m/z calcd. para C₂₀H₁₉N₅O [M+H]⁺: 359,1615, encontrado: 359,1616.

Ejemplo 7: 4-(5-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxamida (11)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **G** usando la amina **4** (70 mg, 0,24 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (4 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 80/20 hasta 30/70 para proporcionar el compuesto **11** (69 mg, 72 %) en forma de un sólido blanquecino. R_f (CH₂Cl₂/acetona 50/50) 0,33. Mp: degradación 231 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,83 (brs, 1H, NH), 8,93 (brs, 1H, NH), 8,65 (s, 1H, CH), 7,97 (s, 1H, CH), 7,80 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, CH), 7,48 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H, CH), 7,32 (s, 1H, CH), 7,28 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, CH), 6,11 - 5,96 (m, 1H, CH), 4,30 - 4,11 (m, 2H, CH₂), 3,76 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H, CH₂), 2,73 - 2,61 (m, 2H, CH₂), 2,24 (s, 3H, CH₃). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-d₆) δ -61,2 (s). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para C₂₀H₁₉F₃N₅O [M+H]⁺: 402,1536, encontrado: 402,1536.

Ejemplo 8: *N*-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-4-(5-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxamida (12)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **G** usando la amina **4** (70 mg, 0,24 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (4 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 80/20 hasta 40/60 para proporcionar el compuesto **12** (49 mg, 47 %) en forma de un sólido blanquecino. R_f (CH₂Cl₂/acetona 60/40) 0,22. Mp: 228 - 230 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,83 (brs, 1H, NH), 9,03 (brs, 1H, NH), 8,65 (s, 1H, CH), 8,10 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H, CH),

7,85 (dd, $J = 8,8$ Hz, $J = 2,6$ Hz, 1H, CH), 7,59 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H, CH), 7,31 (s, 1H, CH), 6,10 - 6,02 (m, 1H, CH), 4,29 - 4,18 (m, 2H, CH₂), 3,75 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H, CH₂), 2,73 - 2,64 (m, 2H, CH₂), 2,23 (s, 3H, CH₃). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -61,4 (s). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para C₂₀H₁₈ClF₃N₅O [M+H]⁺: 436,1146, encontrado: 436,1145.

5 Ejemplo 9: 4-(5-metil-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-N-(naftalen-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxamida (13)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **G** usando la amina **4** (70 mg, 0,24 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (4 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 80/20 hasta 30/70 para proporcionar el compuesto **13** (55 mg, 60 %) en forma de un sólido blanquecino. R_f (CH₂Cl₂/acetona 50/50) 0,31. Mp: 233 - 235 °C. ¹H RMN (250 MHz, MeOD-*d*₄) δ 8,64 (s, 1H, CH), 7,91 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H, CH), 7,84 - 7,69 (m, 3H, 3xCH), 7,56 (dd, $J = 8,8$ Hz, $J = 2,2$ Hz, 1H, CH), 7,47 - 7,30 (m, 2H, 2 x CH), 7,24 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H, CH), 6,13 - 5,99 (m, 1H, CH), 4,39 - 4,31 (m, 2H, CH₂), 3,90 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H, CH₂), 2,83 - 2,69 (m, 2H, CH₂), 2,33 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H, CH₃). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para C₂₃H₂₂N₅O [M+H]⁺: 384,1819, encontrado: 384,1815.

15 Ejemplo 10: N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-4-(5-metil-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxamida (14)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **G** usando la amina **4** (70 mg, 0,24 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (4 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 80/20 hasta 40/60 para proporcionar el compuesto **14** (32 mg, 35 %) en forma de un sólido blanquecino. R_f (CH₂Cl₂/acetona 60/40) 0,13. Mp: 235 - 237 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,85 (brs, 1H, NH), 8,64 (s, 1H, CH), 8,47 (brs, 1H, NH), 7,38 - 7,24 (m, 1H, CH), 7,22 - 7,11 (m, 1H, CH), 6,93 - 6,69 (m, 2H, 2 x CH), 6,09 - 5,81 (m, 3H, CH + OCH₂O), 4,28 - 4,05 (m, 2H, CH₂), 3,79 - 3,59 (m, 2H, CH₂), 2,73 - 2,58 (m, 2H, CH₂), 2,23 (d, $J = 17,4$ Hz, 3H, CH₃). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para C₂₀H₂₀N₅O₃ [M+H]⁺: 378,1561, encontrado: 378,1560.

25 Ejemplo 11: 4-(5-metil-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-N-(3-fenoxifenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxamida (15)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **G** usando la amina **4** (70 mg, 0,24 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (4 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 80/20 hasta 70/30 para proporcionar el compuesto **15** (50 mg, 49 %) en forma de un sólido blanco. R_f (CH₂Cl₂/acetona 60/40) 0,21. Mp: 196 - 198 °C. ¹H RMN (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 8,62 (s, 1H, CH), 7,41 - 6,93 (m, 9H, 9xCH), 6,69 - 6,61 (m, 1H, CH), 6,13 - 5,96 (m, 1H, CH), 4,30 - 4,22 (m, 2H, CH₂), 3,82 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H, CH₂), 2,77 - 2,64 (m, 2H, CH₂), 2,29 (s, 3H, CH₃). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para C₂₅H₂₄N₅O₂ [M+H]⁺: 426,1925, encontrado: 426,1923.

35 Ejemplo 12: 4-(5-metil-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-N-(4-fenoxifenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxamida (16)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **G** usando la amina **4** (70 mg, 0,24 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (4 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 80/20 hasta 30/70 para proporcionar el compuesto **16** (87 mg, 85 %) en forma de un sólido blanco. R_f (CH₂Cl₂/acetona 60/40) 0,18. Mp: 224 - 226 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,83 (brs, 1H, NH), 8,65 (s, 1H, CH), 8,61 (brs, 1H, NH), 7,52 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, 2 x CH), 7,35 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H, 2 x CH), 7,32 (s, 1H, CH), 7,08 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H, CH), 6,95 (d, $J = 8,3$ Hz, 4H, 4xCH), 6,05 (s, 1H, CH), 4,28 - 4,17 (m, 2H, CH₂), 3,74 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H, CH₂), 2,75 - 2,62 (m, 2H, CH₂), 2,24 (s, 3H, CH₃). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para C₂₅H₂₄N₅O₂ [M+H]⁺: 426,1925, encontrado: 426,1927.

40 Ejemplo 13: N-([1,1'-bifenil]-3-il)-4-(5-metil-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxamida (17)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **I** usando ácido bifenil-3-carboxílico (61 mg, 0,31 mmol) y la amina **4** (89 mg, 0,31 mmol). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 100/0 hasta 60/40 para proporcionar el compuesto **17** (43 mg, 34 %) en forma de un sólido blanco. R_f (CH₂Cl₂/acetona 70/30) 0,31. Mp: 235 - 237 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,83 (brs, 1H, NH), 8,68 (brs, 1H, NH), 8,65 (s, 1H, CH), 7,83 (s, 1H, CH), 7,71 - 7,18 (m, 9H, 9xCH), 6,17 - 5,97 (m, 1H, CH), 4,33 - 4,15 (m, 2H, CH₂), 3,83 - 3,67 (m, 2H, CH₂), 2,78 - 2,62 (m, 2H, CH₂), 2,25 (s, 3H, CH₃). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para C₂₅H₂₄N₅O [M+H]⁺: 410,1975, encontrado: 410,1983.

55 Ejemplo 14: 4-(5-metil-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-N-(3-(piridin-4-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxamida (18)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **I** usando ácido 3-(piridin-4-il)benzoico (62 mg, 0,31 mmol) y la amina **4** (89 mg, 0,31 mmol). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 100/0 hasta 50/50 para proporcionar el compuesto **18** (19 mg, 15 %) en forma de un sólido beige. R_f (CH₂Cl₂/acetona 50/50) 0,24. Mp: 208 - 210 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,83 (brs, 1H, NH), 8,77 (brs, 1H, NH), 8,71 - 8,59 (m, 3H, 3 x CH), 8,01 - 7,90 (m, 1H, CH), 7,73 - 7,56 (m, 2H, 2 x CH), 7,45 - 7,36 (m, 3H, 3xCH), 7,32 (s, 1H, CH), 6,07 (s, 1H, CH),

4,26 (s, 2H, CH₂), 3,77 (s, 2H, CH₂), 2,70 (s, 2H, CH₂), 2,25 (s, 3H, CH₃). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para C₂₄H₂₄N₆ O[M+H]⁺: 411,1928, encontrado: 411,1933.

Ejemplo 15: *N*-(3-(1*H*-pirrol-1-il)fenil)-4-(5-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxamida (19)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general I usando ácido 3-(1*H*-pirrol-1-il)benzoico (58 mg, 0,31 mmol) y amina **4** (89 mg, 0,31 mmol, 1,0 equiv.). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 100/0 hasta 50/50 para proporcionar el compuesto **19** (61 mg, 49 %) en forma de un sólido blanquecino. R_f (CH₂Cl₂/acetona 50/50) 0,28. Mp: 215 - 217 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,85 (brs, 1H, NH), 8,75 (brs, 1H, NH), 8,66 (s, 1H, CH), 7,76 (s, 1H, CH), 7,52 - 7,06 (m, 6H, 6 x CH), 6,26 (s, 2H, 2 x CH), 6,18 - 5,97 (m, 1H, CH), 4,37 - 4,09 (m, 2H, CH₂), 3,85 - 3,69 (m, 2H, CH₂), 2,77 - 2,63 (m, 2H, CH₂), 2,24 (s, 3H, CH₃). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para C₂₃H₂₃N₆ O[M+H]⁺: 399,1928, encontrado: 399,1928.

Ejemplo 16: *N*-(3-etilfenil)-4-(5-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxamida (20)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general H usando 3-etilanilina (31 µl, 0,25 mmol) y amina **4** (85 mg, 0,30 mmol) en THF (4 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 80/20 hasta 30/70 para proporcionar el compuesto **20** (52 mg, 58 %) en forma de un sólido blanco. R_f (CH₂Cl₂/acetona 60/40) 0,20. Mp: 210 - 212 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,82 (brs, 1H, NH), 8,65 (s, 1H, CH), 8,51 (brs, 1H, NH), 7,40 - 7,28 (m, 3H, 3 x CH), 7,14 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H, CH), 6,80 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, CH), 6,04 (s, 1H, CH), 4,30 - 4,14 (m, 2H, CH₂), 3,73 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H, CH₂), 2,73 - 2,64 (m, 2H, CH₂), 2,55 (q, *J* = 7,7 Hz, 2H, CH₂), 2,24 (s, 3H, CH₃), 1,17 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H, CH₃). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para C₂₁H₂₄N₅ O[M+H]⁺: 362,1975, encontrado: 362,1975.

Ejemplo 17: 4-(5-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(3-(trifluorometoxi)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxamida (21)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general H usando 3-(trifluorometoxi)anilina (33 µl, 0,25 mmol) y amina **4** (85 mg, 0,30 mmol, 1,2 equiv.) en THF (4 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 80/20 hasta 20/80 para proporcionar el compuesto **21** (73 mg, 70 %) en forma de un sólido blanco. R_f (CH₂Cl₂/acetona 60/40) 0,18. Mp: 227 - 229 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,83 (brs, 1H, NH), 8,87 (brs, 1H, NH), 8,65 (s, 1H, CH), 7,67 (s, 1H, CH), 7,52 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, CH), 7,36 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H, CH), 7,32 (s, 1H, CH), 6,91 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, CH), 6,05 (s, 1H, CH), 4,33 - 4,13 (m, 2H, CH₂), 3,75 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H, CH₂), 2,76 - 2,61 (m, 2H, CH₂), 2,23 (s, 3H, CH₃). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -56,6 (s). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para C₂₀H₁₉F₃N₅O [M+H]⁺: 418,1485, encontrado: 418,1484.

Ejemplo 18: 3-(4-(5-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxamido)dimetilcarbamato de fenilo (22)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general H usando carbamato de 3-aminofenildimetilo (45 mg, 0,25 mmol) y amina **4** (85 mg, 0,30 mmol, 1,2 equiv.) en THF (4 ml). La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 90/10 hasta 20/80 para proporcionar el compuesto **22** (60 mg, 57 %) en forma de un sólido blanco. R_f (CH₂Cl₂/acetona 60/40) 0,21. Mp: 214 - 216 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,81 (brs, 1H, NH), 8,89 - 8,45 (m, 2H, NH + CH), 7,60 - 7,10 (m, 4H, 4 x CH), 6,87 - 6,49 (m, 1H, CH), 6,07 - 5,92 (m, 1H, CH), 4,29 - 4,09 (m, 2H, CH₂), 3,71 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H, CH₂), 3,03 (s, 3H, NCH₃), 2,91 (s, 3H, NCH₃), 2,75 - 2,60 (m, 2H, CH₂), 2,23 (s, 3H, CH₃). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para C₂₂H₂₅N₆O₃ [M+H]⁺: 421,1983, encontrado: 421,1978.

3-(1*H*-imidazol-1-il)anilina (23)

Un vial de microondas secado al horno se cargó con una varilla de agitación magnética, CuI (28 mg, 0,15 mmol, 0,05 equiv.), K₃PO₄ (1,31 g, 6,17 mmol, 2,1 equiv.), imidazol (0,20 g, 2,94 mmol, 1,0 equiv.) y 1,10-fenantrolina (52 mg, 0,29 mmol, 0,1 equiv.). A continuación, se evacuó el tubo y se rellenó con argón. La secuencia de evacuación/relleno se repitió dos veces adicionales. Bajo un contraflujo de argón, se añadieron mediante jeringa 3-yodoanilina (0,42 ml, 3,53 mmol, 1,2 equiv.) y 1,4-dioxano desgasificado (1,5 ml). El tubo se colocó en un baño de aceite precalentado a 110 °C y la solución se agitó vigorosamente durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (2-3 ml), se filtró a través de un tapón de Celite y se enjuagó con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un sistema de gradiente de disolventes de PE/EtOAc desde 90/10 hasta 80/20 para proporcionar el compuesto **23** (0,38 g, 82 %) en forma de un sólido beige. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,82 (s, 1H, CH), 7,28 - 7,16 (m, 3H, 3 x CH), 6,79 - 6,73 (m, 1H, CH), 6,70 - 6,63 (m, 2H, 2 x CH), 3,75 (brs, 2H, NH₂). Todos los datos espectrales correspondían a los valores de la bibliografía, tal como se encuentran en Suresh, P.; Pitchumani, K. J. Org. Chem. 2008, 73, 9121-9124.

Ejemplo 19: *N*-(3-(1*H*-imidazol-1-il)fenil)-4-(5-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxamida (24)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **H** usando anilina **23** (40 mg, 0,25 mmol) y amina **4** (85 mg, 0,30 mmol, 1,2 equiv.) en THF (4 ml). La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 90/10 hasta 40/60 para proporcionar el compuesto **24** (45 mg, 45 %) en forma de un sólido blanquecino. *R_f* (CH₂Cl₂/acetona 50/50) 0,23. Mp: 245 - 247 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,84 (brs, 1H, NH), 8,83 (brs, 1H, NH), 8,65 (s, 1H, CH), 8,13 (s, 1H, H), 7,80 (t, *J* = 2,2 Hz, 1H, CH), 7,62 (s, 1H, CH), 7,52 (dd, *J* = 8,0 Hz, *J* = 2,0 Hz, 1H, CH), 7,39 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H, CH), 7,32 (s, 1H, CH), 7,20 (dd, *J* = 7,9 Hz, *J* = 2,2 Hz, 1H, CH), 7,11 (s, 1H, CH), 6,11 - 6,02 (m, 1H, CH), 4,32 - 4,16 (m, 2H, CH₂), 3,76 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H, CH₂), 2,70 (s, 2H, CH₂), 2,24 (s, 3H, CH₃). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₂₂H₂₂N₇ O[M+H]⁺: 400,1880, encontrado: 400,1880.

3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)anilina (84) 25 GB 156

Un vial de microondas secado al horno se cargó con una varilla de agitación magnética, CuI (28 mg, 0,15 mmol, 0,05 equiv.), K₃PO₄ (1,31 g, 6,17 mmol, 2,1 equiv.), 1,2,4-triazol (0,20 g, 2,94 mmol, 1,0 equiv.) y 1,10-fenantrolina (52 mg, 0,29 mmol, 0,1 equiv.). A continuación, se evacuó el tubo y se rellenó con argón. La secuencia de evacuación/relleno se repitió dos veces adicionales. Bajo un contraflujo de argón, se añadieron mediante jeringa 3-yodoanilina (0,42 ml, 3,53 mmol, 1,2 equiv.) y 1,4-dioxano desgasificado (1,5 ml). El tubo se colocó en un baño de aceite precalentado a 110 °C y la solución se agitó vigorosamente durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (2-3 ml), se filtró a través de un tapón de Celite y se enjuagó con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un sistema de gradiente de disolventes de PE/EtOAc desde 90/10 hasta 70/30 para proporcionar el compuesto **25** (0,41 g, 87 %) en forma de un sólido marrón. *R_f* (CH₂Cl₂/acetona 60/40) 0,49. Mp: 114 - 116 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,13 (s, 1H, CH), 8,17 (s, 1H, CH), 7,15 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H, CH), 7,04 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H, CH), 6,94 (ddd, *J* = 7,9 Hz, *J* = 2,1 Hz, *J* = 0,9 Hz, 1H, CH), 6,60 (ddd, *J* = 8,1 Hz, *J* = 2,2 Hz, *J* = 0,9 Hz, 1H, CH), 5,48 (brs, 2H, NH₂). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₈H₉N₄ [M+H]⁺: 161,0822, encontrado: 161,0820.

Ejemplo 20: *N*-(3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-4-(5-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxamida (26)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **H** usando anilina **25** (40 mg, 0,25 mmol) y amina **4** (85 mg, 0,30 mmol, 1,2 equiv.) en THF (4 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 90/10 hasta 40/60 para proporcionar el compuesto **26** (63 mg, 63 %) en forma de un sólido blanco. *R_f* (CH₂Cl₂/acetona 50/50) 0,21. Mp: 228 - 230 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,83 (brs, 1H, NH), 9,22 (s, 1H, CH), 8,90 (brs, 1H, NH), 8,65 (s, 1H, CH), 8,22 (s, 1H, CH), 8,13 - 8,06 (m, 1H, CH), 7,63 - 7,53 (m, 1H, CH), 7,45 - 7,39 (m, 2H, 2 x CH), 7,32 (s, 1H, CH), 6,18 - 5,99 (m, 1H, CH), 4,34 - 4,21 (m, 2H, CH₂), 3,77 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H, CH₂), 2,77 - 2,64 (m, 2H, CH₂), 2,28 - 2,18 (m, 3H, CH₃). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₂₁H₂₁N₈ O[M+H]⁺: 401,1833, encontrado: 401,1832.

3-(3-metoxifenoxi)anilina (27)

Un vial de microondas secado al horno se cargó con una barra de agitación magnética, CuI (29 mg, 0,15 mmol, 0,05 equiv.), ácido 2-picolínico (123 mg, 0,30 mmol, 0,10 equiv.), 3-aminofenol (0,39 g, 3,60 mmol, 1,2 equiv.) y K₃PO₄ (1,27 g, 3,60 mmol, 2,0 equiv.). A continuación, se evacuó el tubo y se rellenó con argón. La secuencia de evacuación/relleno se repitió dos veces adicionales. Bajo un contraflujo de argón, se añadieron 3-yodoanisol (0,36 ml, 3,00 mmol, 1,0 equiv.) y DMSO (6 ml) mediante una jeringa. El tubo se colocó en un baño de aceite precalentado a 80 °C y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron EtOAc (30 ml) y H₂O (5 ml) y la mezcla se agitó. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc (30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron a través de una capa de gel de sílice. El filtrado se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un sistema de gradiente de disolventes de ciclohexano/EtOAc desde 100/0 hasta 90/10 para proporcionar el compuesto **27** (87 mg, 85 %) en forma de un aceite marrón. ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 7,23 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H, CH), 7,11 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H, CH), 6,70 - 6,60 (m, 3H, 3 x CH), 6,47 - 6,43 (m, 1H, CH), 6,41 (m, 1H, CH), 6,35 (m, 1H, CH), 3,78 (s, 3H, OCH₃), 3,69 (brs, 2H, NH₂). Todos los datos espectrales correspondían a los valores de la bibliografía, tal como se encuentran en Maiti, D.; Buchwald, S. L. J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 17423-17429.

Ejemplo 21: 4-(5-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(4-fenoxifenil)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxamida (28)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **H** usando anilina **27** (54 mg, 0,25 mmol) y amina **4** (85 mg, 0,30 mmol, 1,2 equiv.) en THF (4 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 80/20 hasta 20/80 para proporcionar el compuesto **28** (63 mg, 55 %) en forma de un sólido beige. *R_f* (CH₂Cl₂/acetona 60/40) 0,21. Mp: degradación 132 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,91 (brs, 1H, NH), 8,68 (brs, 1H, NH), 8,66 (s, 1H, CH), 7,36 -

7,21 (m, 5H, 5 x CH), 6,71 (dd, $J = 8,3$ Hz, $J = 2,4$ Hz, 1H, CH), 6,65 - 6,52 (m, 3H, 3xCH), 6,09 - 6,02 (m, 1H, CH), 4,24 - 4,16 (m, 2H, CH₂), 3,74 (s, 3H, OCH₃), 3,71 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H, CH₂), 2,69 - 2,61 (m, 2H, CH₂), 2,22 (s, 3H, CH₃). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para C₂₆H₂₆N₅O₃ [M+H]⁺: 456,2030, encontrado: 456,2031.

5 Ejemplo 22: *N*-[3-(2-metoxifenil)fenil]-4-(5-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,6-dihidro-2*H*-piridina-1-carboxamida (29)

10 La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **H** con 2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-amina (26 mg, 0,13 mmol) y amina **4** (47 mg, 0,16 mmol, 1,2 equiv.) en THF (4 ml). La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 100/0 hasta 40/60 para proporcionar **29** (43 mg, 72 %) en forma de un sólido blanco. R_f (CH₂Cl₂/acetona 50/50) 0,18. Mp: degradación 205 °C. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,83 (s, 1H, NH), 8,65 (s, 1H, CH), 8,62 (s, 1H, NH), 7,60 (s 1H, CH), 7,49 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, CH), 7,40 - 7,20 (m, 4H, 4 x CH), 7,18 - 6,95 (m, 3H, 3 x CH), 6,05 (s, 1H, CH), 4,27 - 4,19 (m, 2H, CH₂), 3,86 - 3,63 (m, 5H, OCH₃ + CH₂), 2,68 (s, 2H, CH₂), 2,24 (s, 3H, CH₃). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para C₂₆H₂₆N₅O₂ [M+H]⁺: 440,2081, encontrado: 440,2080.

Ejemplo 23: *N*-[3-(3-metoxifenil)fenil]-4-(5-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,6-dihidro-2*H*-piridina-1-carboxamida (30)

20 La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **H** con 3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-amina (26 mg, 0,13 mmol) y amina **4** (47 mg, 0,16 mmol, 1,2 equiv.) en THF (4 ml). La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 100/0 hasta 40/60 para proporcionar **30** (47 mg, 78 %) en forma de un sólido blanco. R_f (CH₂Cl₂/acetona 50/50) 0,19. Mp: degradación 224 °C. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,83 (s, 1H, NH), 8,68 (s, 1H, CH), 8,65 (s, 1H, NH), 7,81 (s, 1H, CH), 7,56 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, CH), 7,47-7,04 (m, 6H, 6 x CH), 6,94 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, CH), 6,07 (s, 1H, CH), 4,26 (s, 2H, CH₂), 3,82 (s, 3H, CH₃), 3,76 (t, $J = 4,6$ Hz, 2H, CH₂), 2,70 (s, 2H, CH₂), 2,25 (s, 3H, CH₃). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para C₂₆H₂₆N₅O₂ [M+H]⁺: 440,2081, encontrado: 440,2083.

30 Ejemplo 24: *N*-[3-(4-metoxifenil)fenil]-4-(5-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,6-dihidro-2*H*-piridina-1-carboxamida (31)

35 La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **H** con 4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-amina (26 mg, 0,13 mmol) y amina **4** (47 mg, 0,16 mmol, 1,2 equiv.) en THF (4 ml). La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 100/0 hasta 40/60 para proporcionar **31** (43 mg, 72 %) en forma de un sólido blanco. R_f (CH₂Cl₂/acetona 50/50) 0,25. Mp: degradación 252 °C. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,83 (s, 1H, NH), 8,65 (s, 2H, CH + NH), 7,77 (s, 1H, CH), 7,60 - 7,45 (m, 3 H, 3xCH), 7,37 - 7,15 (m, 3 H, 3xCH), 7,03 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H, CH), 6,06 (s, 1H, CH), 4,25 (s, 2H, CH₂), 3,85 - 3,71 (m, 5H, OCH₃ + CH₂), 2,69 (s, 2H, CH₂), 2,25 (s, 3H, CH₃). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para C₂₆H₂₆N₅O₂ [M+H]⁺: 440,2081, encontrado: 440,2082.

40 Ejemplo 25: 4-(5-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(3-piridil)-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-carboxamida (32)

45 La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **H** con 3-aminopiridina (75 mg, 0,80 mmol) y amina **4** (240 mg, 0,96 mmol, 1,2 eq.) en THF (12 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/MeOH desde 100/0 hasta 95/5 para proporcionar el compuesto **32** (162 mg, 60 %) en forma de un sólido beige. R_f (CH₂Cl₂/MeOH 90/10) 0,24. Mp: 170 °C. ¹H RMN (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 8,72 (brs, 1H, CH), 8,66 (s, 1H, CH), 8,22 (brs, 1H, CH), 8,07 - 8,00 (m, 1H, CH), 7,44 (dd, $J = 8,4$, 4,9 Hz, 1H, CH), 7,28 (brs, 1H, CH), 6,09 (s, 1H, CH), 4,36 - 4,31 (m, 2H, CH₂), 3,87 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H, CH₂), 2,78 - 2,71 (m, 2H, CH₂), 2,32 (s, 3H, CH₃). HRMS (EI-MS): m/z calcd. para C₁₈H₁₉N₆ O [M+H]⁺: 335,1615; encontrado: 335,1617.

Ejemplo 26: 4-(5-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(2-tienil)-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-carboxamida (33)

55 La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **G** con la amina **4** (550 mg, 2,19 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (30 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 100/0 hasta 50/50 para proporcionar el compuesto **33** (278 mg, 54 %) en forma de un sólido beige. R_f (CH₂Cl₂/acetona 50/50) 0,57. Mp: 241 - 143 °C. ¹H RMN (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 8,62 (s, 1H, CH), 7,28 (dd, $J = 5,1$, 3,2 Hz, 1H, CH), 7,25 - 7,21 (m, 2H, CH), 7,13 (dd, $J = 5,1$, 1,4 Hz, 1H, CH), 6,07 - 6,01 (m, 1H, CH), 4,27 (q, $J = 2,9$ Hz, 2H, CH₂), 3,83 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H, CH₂), 2,76 - 2,68 (m, 2H, CH₂), 2,30 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H, CH₃). HRMS (EI-MS): m/z calcd. para C₁₇H₁₈N₅OS [M+H]⁺: 340,1227; encontrado: 340,1227.

60 Ejemplo 27: 4-(5-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-tetralin-1-il-3,6-dihidro-2*H*-piridina-1-carboxamida (34-rac y 35-R)

65

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **H** con 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina como mezcla racémica o con el enantiómero (*R*) puro (73 mg, 0,50 mmol) y la amina **4** (150 mg, 0,60 mmol, 1,2 eq.) en THF (7 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/MeOH desde 100/0 hasta 95/5 para proporcionar el compuesto **34-rac** (122 mg, 63 %) o **35-R** (116 mg, 60 %) en forma de un sólido beige en ambos casos. Se eliminaron trazas de DIPEA lavando el sólido con agua. *R_f* (CH₂Cl₂/MeOH 95/5) 0,34. Mp: 170 °C. ¹H RMN (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8,61 (s, 1H, CH), 7,31 - 7,26 (m, 1H), 7,23 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,16 - 7,03 (m, 3H), 6,00 (dt, *J* = 3,3, 1,7 Hz, 1H, CH), 5,06 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H, CH), 4,19 (q, *J* = 3,0 Hz, 2H, CH₂), 3,81 - 3,69 (m, 2H, CH₂), 2,91 - 2,72 (m, 2H, CH₂), 2,70 - 2,62 (m, 2H, CH₂), 2,31 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H, CH₃), 2,12 - 1,93 (m, 2H, CH₂), 1,91 - 1,76 (m, 2H, CH₂). HRMS (EI-MS): *m/z* calcd. para C₂₃H₂₆N₅ O[M+H]⁺: 388,2132; encontrado: 388,2131.

(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)-(3-nitrofenil)metanona (170)

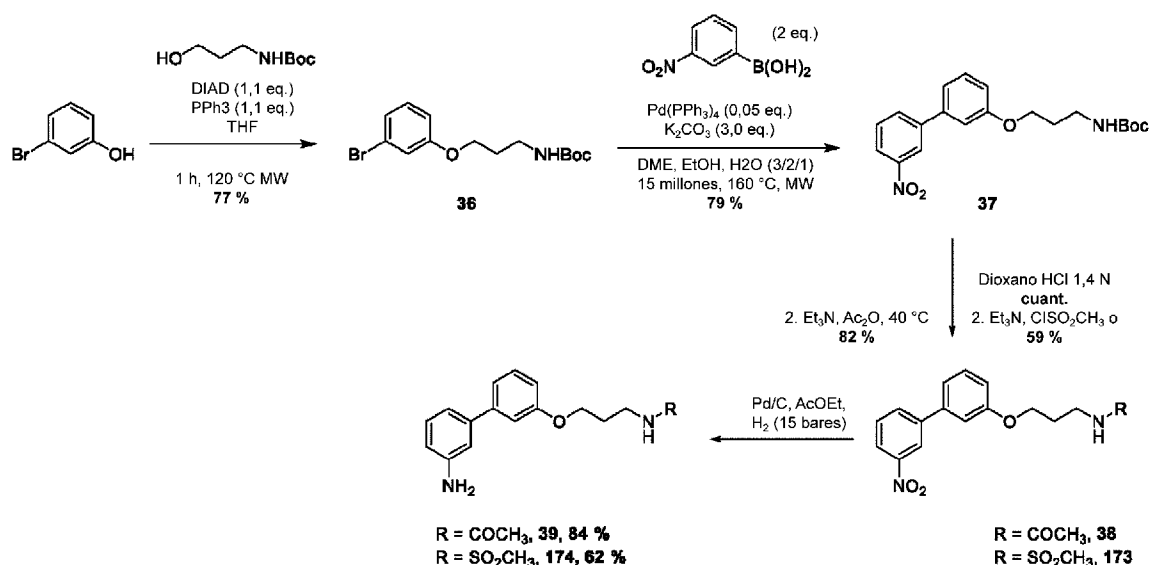
La 1-metilsulfonil-piperazina (350 µl, 4,04 mmol, 1,5 equiv.) y el Et₃N (670 µl, 4,84 mmol, 1,8 equiv.) se suspendieron en DCM (15 ml). La solución se enfrió hasta 0 °C y se añadió gota a gota cloruro de 3-nitrobenzoílo (500 mg, 2,69 mmol, 1,0 equiv.) en 7,0 ml de DCM. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (30 ml) y una solución de HCl 1 M (30 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto **170** (684 mg, 81 %) en forma de un sólido amorfo marrón que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. *R_f* (EP/AcOEt 20/80) 0,41 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8,35 - 8,31 (m, 1H, CH), 8,30 - 8,27 (m, 1H, CH), 7,79 - 7,74 (m, 1H, CH), 7,66 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H, CH), 4,09-3,44 (m, 4H, 2 x CH₂), 3,30 (brs, 4H, 2 x CH₂), 2,83 (s, 3H, CH₃). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₁₂H₁₆N₃O₅S [M+H]⁺: 314,0803, encontrado: 314,0805.

(3-aminofenil)-(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metanona (171)

Se añadió cloruro de estaño (1,51 g, 7,95 mmol, 5,0 equiv.) a una solución del compuesto **170** en etanol (15 ml). La reacción se calentó hasta 80 °C durante 6 h. A continuación, el disolvente se concentró a presión reducida, se añadió agua y el pH se corrigió a aproximadamente 12 con una solución de NaOH 2 M. El sólido resultante se filtró sobre tierra de diatomeas y el filtrado recuperado se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto **171** (303 mg, 67 %) en forma de un aceite marrón que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. *R_f* (CH₂Cl₂/acetona 50/50) 0,27. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,18 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H, CH), 6,76 - 6,68 (m, 3H, 3 x CH), 3,94 - 3,49 (m, 6H, NH₂ + 2 x CH₂), 3,23 (brs, 4H, 2 x CH₂), 2,80 (s, 3H, CH₃). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₁₂H₁₆N₃O₅S [M+H]⁺: 284,1066, encontrado: 284,1063.

Ejemplos 27-1: 4-(5-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-[3-(4-metilsulfonilpiperazin-1-carbonil)fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxamida (172)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **H** con anilina **171** (150 mg, 0,53 mmol), cloroformiato de 4-nitrofenilo (128 mg, 0,64 mmol, 1,2 equiv.), DIPEA (190 µl, 1,11 mmol, 2,1 equiv.) y amina **4** (159 mg, 0,64 mmol, 1,2 equiv.) en THF seco (7,6 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de DCM/acetona desde 100/0 hasta 20/80 para proporcionar el compuesto **172** (143 mg, 52 %) en forma de un sólido beige. *R_f* (CH₂Cl₂/acetona 30/70) 0,29 Mp: 140 - 142 °C. ¹H RMN (400 MHz, MeOD-d₄) 8,63 (s, 1H, CH), 7,59 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H, CH), 7,51 (ddd, *J* = 8,2, 2,3, 1,1 Hz, 1H, CH), 7,40 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H, CH), 7,24 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H, CH), 7,11 (dt, *J* = 7,5, 1,3 Hz, 1H, CH), 6,08 - 6,03 (m, 1H, CH), 4,31 (q, *J* = 2,8 Hz, 2H, CH₂), 3,86 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H, CH₂), 3,95 - 3,54 (m, 4H, 2 x CH₂), 3,37 - 3,20 (m, 4H, 2 x CH₂), 2,88 (s, 3H, CH₃), 2,78 - 2,71 (m, 2H, CH₂), 2,31 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H, CH₃). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₂₅H₃₀N₇O₄S [M+H]⁺: 524,2068, encontrado: 524,2075.



N-[3-(3-bromofenoxi)propil]carbamato de terc-butilo (36)

Se añadieron *N*-(3-hidroxipropil)carbamato de *terc*-butilo (912 mg, 5,20 mmol, 1,5 equiv.) y trifenilfosfina (1,0 g, 3,81 mmol, 1,1 equiv.) a una solución de 3-bromofenol (600 mg, 3,47 mmol) en THF (12 ml) en un tubo de microondas. Se añadió gota a gota una solución de DIAD (768 mg, 3,81 mmol, 1,1 equiv.) en THF (5 ml) y el tubo se cerró herméticamente y la mezcla se calentó en el microondas a 120 °C durante 1 h. Tras enfriar, se añadió una cantidad adicional de trifenilfosfina y DIAD (1 equiv.) y el tubo se calentó a 120 °C durante 30 min. La mezcla se concentró y el residuo se suspendió en EtOAc, se lavó con una solución saturada de NaCl (30 ml), se secó con MgSO₄ y se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de EP/Et₂O desde 100/0 hasta 50/50 para proporcionar el compuesto **36** (874 mg, 77 %) en forma de un sólido blanco. *R*_f(EP/Et₂O 50/50) 0,51. Mp: 77 - 79 °C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,18 - 7,01 (m, 3H, 3 x CH), 6,85 - 6,79 (m, 1H, CH), 4,72 (s, 1H, NH), 4,00 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH₂), 3,31 (q, *J* = 6,3 Hz, 2H, CH₂), 1,97 (p, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH₂), 1,44 (s, 9H, 3 x CH₃). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₁₄H₂₁BrNO₃ [M+H]⁺: 330,0699, encontrado: 330,0695.

N-[3-[3-(3-nitrofenil)fenoxi]propil]carbamato de terc-butilo (37)

El compuesto **36** (300 mg, 0,91 mmol), el ácido 3-fenilborónico (304 mg, 1,82 mmol, 2,0 equiv.) y K₂CO₃ (377 mg, 2,73 mmol, 3,0 equiv.) se suspendieron en una mezcla de DME/EtOH/H₂O (1,8 ml, 1,2 ml y 0,6 ml). La solución se desgasificó durante 20 minutos en atmósfera de Ar y se añadió Pd(PPh₃)₄ (53 mg, 0,045 mmol, 0,05 equiv.). La reacción se calentó en el microondas a 160 °C durante 15 min. Tras enfriar, la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema de gradiente de disolventes de Ep/Et₂O desde 100/0 hasta 70/30 para proporcionar el compuesto **37** (267 mg, 79 %) en forma de un sólido amarillo. *R*_f(EP/Et₂O 80/20) 0,26. Mp: 93 - 95 °C. ¹H RMN (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 8,41 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H, CH), 8,20 (ddd, *J* = 8,2, 2,2, 0,8 Hz, 1H, CH), 8,03 - 7,98 (m, 1H, CH), 7,67 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H, CH), 7,39 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H, CH), 7,24 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, CH), 7,22 - 7,19 (m, 1H, CH), 6,99 (dd, *J* = 8,2, 1,8 Hz, 1H, CH), 4,09 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH₂), 3,26 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H, CH₂), 1,97 (p, *J* = 6,5 Hz, 2H, CH₂), 1,42 (s, 9H, 3 x CH₃). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₂₀H₂₄N₂O₅ [M+Na]⁺ 395,1577, encontrado: 395,1575.

N-[3-[3-(3-nitrofenil)fenoxi]propil]acetamida (38)

Se añadió una solución de HCl 4 N en dioxano (1,10 ml, 4,3 mmol, 8,0 equiv.) a la amina **37** protegida con Boc (200 mg, 0,54 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) a 0 °C en argón. La reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente o hasta que finalizó (CCF). A continuación, el disolvente se evaporó y el residuo se suspendió en CH₂Cl₂ (5 ml) y se añadió una solución saturada de K₂CO₃ hasta un pH de 8-9. La mezcla se agitó durante 30 minutos y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto deseado que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

La amina libre se colocó luego en un matraz de fondo redondo bajo Ar, se diluyó con CH₂Cl₂ anhidro (2 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió trietilamina (38 µl, 0,28 mmol, 1,5 equiv.) seguida de anhídrido acético (0,26 ml, 2,69 mmol, 5 equiv.) y la mezcla se calentó a 40 °C durante 2 h. La reacción se detuvo entonces con Na₂CO₃ y la capa acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna

de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/MeOH desde 100/0 hasta 95/5 para proporcionar el compuesto **38** (139 mg, 82 %) en forma de un sólido amarillo. *R_f* (CH₂Cl₂/MeOH 95/5) 0,48. ¹H RMN (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8,37 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H, CH), 8,21 - 8,13 (m, 1H, CH), 8,00 - 7,94 (m, 1H, CH), 7,64 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H, CH), 7,37 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H, CH), 7,24 - 7,15 (m, 1H, CH), 7,17 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H, CH), 6,97 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1H, CH), 4,08 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH₂), 3,37 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H, CH₂), 1,99 (p, *J* = 6,6 Hz, 2H, CH₂), 1,94 (s, 3H, CH₃). HRMS (EI-MS): *m/z* calcd. para C₁₇H₁₉N₂O₄ [M+H]⁺: 315,1339; encontrado 315,1334.

N-(3-((3'-amino-[1,1'-bifenil]-3-il)oxi)propil)acetamida (39)

Se añadió Pd/C (10 % en peso) (5 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.) a una solución del compuesto nitro **38** (133 mg, 0,42 mmol) en AcOEt (12 ml) en un reactor de hidrogenación pequeño. La reacción se agitó a una presión de H₂ de 15 bar hasta su finalización. La mezcla se filtró luego a través de una capa de Celite que se enjuagó varias veces con MeOH. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar la amina **39** deseada (101 mg, 84 %) en forma de un aceite amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. *R_f* (CH₂Cl₂/MeOH 90/10) 0,19. ¹H RMN (400 MHz, MeOD-d₄) δ 7,27 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H, CH), 7,18 - 7,07 (m, 3H, CH), 6,96 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H, CH), 6,93 - 6,88 (m, 1H, CH), 6,88 - 6,83 (m, 1H, CH), 6,72 - 6,67 (m, 1H, CH), 4,03 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH₂-4), 3,35 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H, CH₂-2), 2,00 - 1,94 (m, 2H, CH₂-3), 1,93 (s, 3H CH₃). HRMS (EI-MS): *m/z* calcd. para C₁₇H₂₁N₂O₂ [M+H]⁺: 285,1598; encontrado 285,1595.

IV-[3-[3-(3-nitrofenil)fenoxi]propil]metanosulfonamida (173)

Se añadió una solución de HCl 4 N en dioxano (1,10 ml, 4,3 mmol, 8,0 equiv.) a la amina **37** protegida con Boc (200 mg, 0,54 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) a 0 °C en argón. La reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente o hasta que finalizó (CCF). A continuación, el disolvente se evaporó y el residuo se suspendió en CH₂Cl₂ (5 ml) y se añadió una solución saturada de K₂CO₃ hasta un pH de 8-9. La mezcla se agitó durante 30 minutos y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto deseado que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

La amina libre se colocó luego en un matraz de fondo redondo bajo Ar y se diluyó con CH₂Cl₂ anhidro (2 ml). Se añadió trietilamina (38 µl, 0,28 mmol, 1,5 equiv.) seguida de cloruro de metanosulfonilo (47 µl, 0,61 mmol, 1,1 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se interrumpió luego con HCl 0,1 M (15 ml) y la capa acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 10 ml). Las fase orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/MeOH desde 100/0 hasta 98/2 para proporcionar el compuesto **173** (132 mg, 69 %) en forma de un sólido amarillo. *R_f* (CH₂Cl₂/MeOH 90/10) 0,75. ¹H RMN (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8,30 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H, CH), 8,11 (ddd, *J* = 8,1, 2,2, 1,0 Hz, 1H, CH), 7,91 (ddd, *J* = 7,8, 1,7, 0,9 Hz, 1H, CH), 7,59 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H, CH), 7,33 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H, CH), 7,17 - 7,10 (m, 2H, 2 x CH), 6,98 - 6,91 (m, 1H, CH), 4,10 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH₂), 3,28 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H, CH₂), 2,94 (s, 3H, CH₃), 2,02 (p, *J* = 6,5 Hz, 2H, CH₂). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₁₆H₁₉N₂O₅S [M+H]⁺: 351,1009; encontrado: 351,1007.

N-[3-[3-(3-aminofenil)fenoxi]propil]metanosulfonamida (174)

Se añadieron hidrazina monohidratada (14 µl, 0,29 mmol, 0,2 equiv.) y Fe(acac)₃ (1,3 mg, 0,25 % mol) a una solución del compuesto **173** (512 mg, 1,46 mmol) en metanol (1,5 ml) en un tubo sellado. La reacción se calentó luego hasta 130 °C durante 15 min. Tras enfriar, el producto bruto se filtró sobre tierra de diatomeas y el filtrado se evaporó a presión reducida para dar la amina **174** (289 mg, 62 %) en forma de un aceite marrón que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. *R_f* (CH₂Cl₂/MeOH 80/20) 0,49. ¹H RMN (400 MHz, MeOD-d₄) δ (ppm) 7,29 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H, CH), 7,19 - 7,09 (m, 3H, CH), 6,99 - 6,96 (m, 1H, CH), 6,94 - 6,86 (m, 2H, CH), 6,74 - 6,69 (m, 1H, CH), 4,12 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H, CH₂), 3,28 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H, CH₂), 2,93 (s, 3H, CH₃), 2,03 (p, *J* = 6,5 Hz, 2H, CH₂). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₁₆H₂₁N₂O₅S [M+H]⁺: 321,1269; encontrado: 321,1267.

Ejemplo 28: N-(3'-(3-acetamidopropoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-(5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxamida (40)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **H** con anilina **39** (97 mg, 0,34 mmol) y amina **4** (94 mg, 0,38 mmol, 1,1 eq.) en THF (5 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/MeOH desde 100/0 hasta 90/10 para proporcionar el compuesto **40** (74 mg, 40 %) en forma de un sólido beige. *R_f* (CH₂Cl₂/MeOH 90/10) 0,18. ¹H RMN (400 MHz, MeOD-d₄) 8,64 (s, 1H, CH), 7,71 (brs, 1H, CH), 7,46 - 7,23 (m, 5H, 5 x CH), 7,22 - 7,14 (m, 2H, 2 x CH), 6,93 - 6,86 (m, 1H, CH), 6,07 (brs, 1H, CH), 4,32 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H, CH₂), 4,08 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH₂), 3,86 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H, CH₂), 3,37 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H, CH₂), 2,74 (brs, 2H, CH₂), 2,31 (s, 3H, CH₃), 2,03 - 1,96 (m, 2H, CH₂), 1,94 (s, 3H, CH₃). HRMS (EI-MS): *m/z* calcd. para C₃₀H₃₃N₆O₃ [M+H]⁺: 525,2609; encontrado: 525,2611.

Ejemplo 28-1: N-[3-[3-(3-(metanosulfonamido)propoxi]fenil]fenil]-4-(5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxamida (175)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **H** con anilina **174** (273 mg, 0,85 mmol), cloroformiato de 4-nitrofenilo (205 mg, 1,02 mmol, 1,2 equiv.), DIPEA (310 μ l, 1,79 mmol, 2,1 equiv.) y amina **4** (255 mg, 1,02 mmol, 1,2 equiv.) en THF seco (12,0 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de DCM/acetona desde 100/0 hasta 20/80 para proporcionar el compuesto **174** (283 mg, 59 %) en forma de un sólido beige. R_f (CH₂Cl₂/acetona 50/50) 0,24. Mp: 114 - 116 °C ¹H RMN (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ (ppm) 8,63 (s, 1H, CH), 7,89 (s, 0,65H, NH), 7,71 (s, 1H, CH), 7,46 - 7,15 (m, 7H, 7 x CH), 6,97 - 6,88 (m, 1H, CH), 6,05 (brs, 1H, CH), 4,35 - 4,29 (m, 2H, CH₂), 4,14 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH₂), 3,87 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H, CH₂), 3,28 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H, CH₂), 2,93 (s, 3H, CH₃), 2,77 - 2,72 (m, 2H, CH₂), 2,31 (s, 3H, CH₃), 2,04 (p, *J* = 6,5 Hz, 2H, CH₂). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₂₉H₃₃N₆O₄S [M+H]⁺: 561,2286, encontrado: 561,2279.

3-[4-(dimetilamino)fenoxi]anilina (41)

Se cargó un tubo de ensayo con tapón de rosca secado al horno con una barra de agitación magnética, yoduro de cobre (I) (28 mg, 0,15 mmol, 0,1 equiv.), ácido 2-picolínico (36 mg, 0,30 mmol, 0,2 equiv.), 4-bromo-*N,N*-dimetilanilina (300 mg, 1,5 mmol), 3-aminofenol (196 mg, 1,80 mmol, 1,2 equiv.) y K₃PO₄ (636 mg, 3,00 mmol, 2 equiv.). A continuación, se evacuó el tubo y se rellenó con argón. La secuencia de evacuación/relleno se repitió dos veces más. Bajo un contraflujo de argón, se añadió sulfóxido de dimetilo (5 ml) mediante una jeringa. El tubo se colocó en una placa precalentada a 90 °C y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió después a temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo y agua y la mezcla se agitó. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron, y la mezcla se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema de gradiente de disolventes de EtOAc (100/0 a 80/20). El producto se precipitó después con pentano para dar la anilina **41** (0,181 g, 53 %) en forma de un sólido amorfo beige. ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 7,07 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H, CH), 7,02-6,95 (m, 2H, 2 x CH), 6,80-6,72 (m, 2H, 2 x CH), 6,36 (dd, *J* = 8,1, 2,3 Hz, 2H, 2 x CH), 6,27 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H, CH) 3,66 (brs, 2H, NH₂), 2,96 (s, 6H, 2 x CH₃)₂. HRMS (EI-MS): *m/z* calcd. para C₁₄H₁₇N₂O [M+H]⁺ 229,1335; encontrado: 229,1338.

Ejemplo 29: *N*-[3-[4-(dimetilamino)fenoxi]fenil]-4-(5-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,6-dihidro-2*H*-piridina-1-carboxamida (42)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **H** con el derivado de anilina **41** preparado (66 mg, 0,29 mmol) y la amina **4** (100 mg, 0,35 mmol, 1,2 equiv.) en THF (4 ml). La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 100/0 hasta 50/50. El producto se precipitó luego con pentano para proporcionar **42** (57 mg, 42 %) en forma de un sólido amorfo beige. ¹H RMN (250 MHz, DMSO) δ 11,82 (s, 1H, NH), 8,64 (s, 1H, CH), 8,60 (s, 1H, NH), 7,31 (s, 1H, CH), 7,26 - 7,08 (m, 3H, 3 x CH), 7,00 - 6,85 (m, 2H, 2 x CH), 6,82 - 6,69 (m, 2H, 2 x CH), 6,57 - 6,44 (m, 1H, CH), 6,02 (s, 1H, CH), 4,18 (s, 2H, CH₂), 3,69 (s, 2H, CH₂), 2,87 (s, 6H, 2 x CH₃), 2,65 (s, 2H, CH₂), 2,22 (s, 3H, CH₃). HRMS (EI-MS): *m/z* calcd. para C₂₇H₂₈N₆O₂ [M+H]⁺: 469,2347; encontrado: 469,2341.

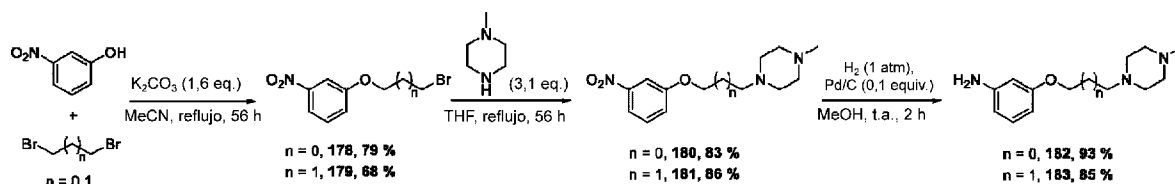
3-(3-aminofenoxi)-*N,N*-dimetilanilina (176)

Un vial de reacción de microondas secado al horno se cargó con 3-aminofenol (196 mg, 1,80 mmol, 1,2 equiv.), CuI (29 mg, 0,15 mmol, 10 % molar), ácido 2-picolínico (37 mg, 0,30 mmol, 20 % molar) y K₃PO₄ (637 mg, 3,00 mmol, 2,0 equiv.). Luego se evacuó y se rellenó con argón 3 veces, luego se añadieron 3-bromo-*N,N*-dimetilanilina (300 mg, 1,50 mmol, 1,0 equiv.) y DMSO seco (3,0 ml) bajo argón y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C en una placa precalentada durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (25 ml) y EtOAc (25 ml), la fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml) y después con las capas orgánicas combinadas. se lavaron con salmuera (3 x 15 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema de gradiente de disolventes de EtOAc desde 100 hasta 80/20 para proporcionar el compuesto **176** (166 mg, 49 %) en forma de un aceite marrón. R_f (EtOAc/DCM 90/10) 0,19. ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 7,17 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H, CH), 7,08 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H, CH) 6,48 (ddd, *J* = 8,2, 2,5, 0,8 Hz, 1H, CH), 6,45 - 6,30 (m, 5H, 5 x CH), 3,66 (s, 2H, NH₂), 2,93 (s, 6H, 2 x CH₃). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₁₄H₁₇N₂O [M+H]⁺: 229,1335, encontrado: 229,1338.

Ejemplo 94: *N*-(3-(3-(dimetilamino)fenoxi)fenil)-4-(5-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxamida (177)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **H** con anilina **176** (78 mg, 0,34 mmol, 1,0 equiv.), cloroformiato de 4-nitrofenilo (83 mg, 0,41 mmol, 1,2 equiv.), DIPEA (143 μ l, 0,82 mmol, 2,4 equiv.) y amina **4** (103 mg, 0,41 mmol, 1,2 equiv.) en THF seco (5 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema de gradiente de disolventes de DCM/MeOH desde 100 hasta 95/5 para proporcionar el compuesto **177** (124 mg, 78 %) en forma de un sólido marrón. R_f (DCM/MeOH 95/5) 0,38. Mp: 114 - 116 °C. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,82 (s, 1H, NH₇), 8,64 (s, 2H, NH + CH-2), 7,35 - 7,10 (m, 5H, CH-6 + 4 x CH), 6,58 (ddd, *J* = 7,6, 2,4, 1,4 Hz, 1H, CH), 6,49 (ddd, *J* = 8,5, 2,5, 0,8 Hz, 1H, CH), 6,37 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H, CH), 6,24 (ddd, *J* = 8,0, 2,2, 0,8 Hz, 1H, CH), 6,03 (brs, 1H, CH), 4,19 (d, *J* = 3,0 Hz, 2H, CH₂), 3,71 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H, CH₂),

2,88 (s, 6H, 2 x CH₃), 2,66 (brs, 2H, CH₂), 2,22 (d, $J = 1,1$ Hz, 3H, CH₃). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para C₂₇H₂₉N₆O₂ [M+H]⁺: 469,2347, encontrado: 469,2348.



1-(2-bromoetoxi)-3-nitrobenzene (178)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general M usando 3-nitrofenol (500 mg, 3,59 mmol, 1,0 equiv.), 1,2-dibromoetano (2,47 ml, 28,70 mmol, 8,0 equiv.) y K₂CO₃ (794 mg, 5,74 mmol, 1,6 equiv.) en MeCN seco (4,5 ml) durante 9 h. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de disolvente sistema de PE/EtOAc desde 100 hasta 95/5 para proporcionar el compuesto **178** (698 mg, 79 %) en forma de un sólido amarillo. R_f (PE/EtOAc 90/10) 0,50. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆) δ 7,84 (ddd, $J = 8,1, 2,2, 1,0$ Hz, 1H, CH), 7,74 (t, $J = 2,3$ Hz, 1H, CH), 7,60 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H, CH), 7,45 (ddd, $J = 8,3, 2,5, 1,0$ Hz, 1H, CH), 4,58 - 4,37 (m, 2H, CH₂), 3,92 - 3,77 (m, 2H, CH₂). Todos los datos de los espectros correspondieron a los valores de la bibliografía tal como se encuentran en Kawamoto M. y col., Chem. Commun., 2010, 46, 8344-8346.

1-metil-4-(2-(3-nitrofenoxi)etil)piperazina (180)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general O usando haluro de alquilo 178 (406 mg, 1,65 mmol, 1,0 equiv.) y 1-metilpiperazina (568 pl, 5,12 mmol, 3,1 equiv.) en THF seco (9 ml) durante 24 h para proporcionar el compuesto **180** (362 mg, 83 %) en forma de un sólido beige. ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 7,81 (ddd, $J = 8,1, 2,1, 1,0$ Hz, 1H, CH), 7,74 (t, $J = 2,3$ Hz, 1H, CH), 7,41 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H, CH), 7,22 (ddd, $J = 8,3, 2,5, 1,0$ Hz, 1H, CH), 4,17 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H, CH₂), 2,84 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H, CH₂), 2,62 (brs, 4H, 2 x CH₂), 2,47 (brs, 4H, 2 x CH₂), 2,29 (s, 3H, CH₃). Todos los datos de los espectros corresponden a los valores de la bibliografía tal como se encuentran en Lee S. y col., J. Med Chem., 2020, 63, 3908-3914.

3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)anilina (182)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general N usando nitro **180** (315 mg, 1,19 mmol, 1,0 equiv.) y Pd/C al 10 % en peso (128 mg, 0,12 mmol, 0,1 equiv.) en MeOH (7 ml) durante 2 h para proporcionar el compuesto **182** (261 mg, 93 %) en forma de un aceite amarillo. Este producto se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆) δ 6,87 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H, CH), 6,28 - 6,00 (m, 3H, 3 x CH), 5,00 (brs, 2H, NH₂), 3,94 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H, CH₂), 2,63 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H, CH₂), 2,46 (brs, 4H, 2 x CH₂), 2,31 (brs, 4H, 2 x CH₂), 2,14 (s, 3H, CH₃). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para C₁₃H₂₂N₃ O [M+H]⁺: 236,1757, encontrado: 236,1760.

Ejemplo 95: 4-(5-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxamida (184)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general H con anilina **182** (81 mg, 0,34 mmol, 1,0 equiv.), clorofornio de 4-nitrofenilo (83 mg, 0,41 mmol, 1,2 equiv.), DIPEA (144 pl, 0,83 mmol, 2,4 equiv.) y amina **4** (104 mg, 0,41 mmol, 1,2 equiv.) en THF seco (5 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de DCM/MeOH/NH₄OH desde 100 hasta 80/20/1, seguido de una CCF preparativa usando el sistema disolvente DCM/MeOH/NH₄OH 80/20/1 para proporcionar el compuesto **184** (24 mg, 15 %) en forma de un sólido naranja pálido.

R_f (DCM/MeOH/NH₄OH 90/10/1) 0,34. Mp: degradación 111 °C. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆) δ 11,83 (s, 1H, NH), 8,64 (s, 1H, NH), 8,54 (s, 1H, CH), 7,33 - 7,30 (m, 1H, CH), 7,25 - 7,01 (m, 3H, 3 x CH), 6,52 (dt, $J = 7,4, 2,3$ Hz, 1H, CH), 6,08 - 6,02 (m, 1H, CH), 4,21 (d, $J = 2,8$ Hz, 2H, CH₂), 4,02 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H, CH₂), 3,72 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H, CH₂), 2,68 (t, $J = 5,6$ Hz, 4H, 2 x CH₂), 2,52-2,49 (m, 4H, 2 x CH₂), 2,37 (brs, 4H, 2 x CH₂), 2,24 (d, $J = 1,1$ Hz, 3H, CH₃), 2,18 (s, 3H, CH₃). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para C₂₆H₃₄N₇O₂ [M+H]⁺: 476,2768, encontrado: 476,2768.

1-(3-bromopropoxi)-3-nitrobenzene (179)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general M usando 3-nitrofenol (500 mg, 3,59 mmol, 1,0 equiv.), 1,3-dibromopropano (2,91 ml, 28,70 mmol, 8,0 equiv.) y K₂CO₃ (794 mg, 5,74 mmol, 1,6 equiv.) en MeCN seco (4,5 ml) durante 56 h. La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando PE/DCM 70/30 para proporcionar el compuesto **179** (634 mg, 68 %) en forma de un aceite amarillo. R_f (PE/EtOAc 90/10) 0,45. ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 7,84 (ddd, $J = 8,1, 2,2, 1,0$ Hz, 1H, CH), 7,74 (t, $J = 2,3$ Hz, 1H, CH), 7,44 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H, CH), 7,23 (ddd, $J = 8,3, 2,6, 1,0$ Hz, 1H, CH), 4,20 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H, CH₂), 3,62

(t, $J = 6,3$ Hz, 2H, CH₂), 2,36 (p, $J = 6,1$ Hz, 2H, CH₂). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para C₉H₁₁BrNO₃ [M+H]⁺: 259,9917, encontrado: 259,9915.

1-metil-4-(3-(3-nitrofenoxi)propil)piperazina (181)

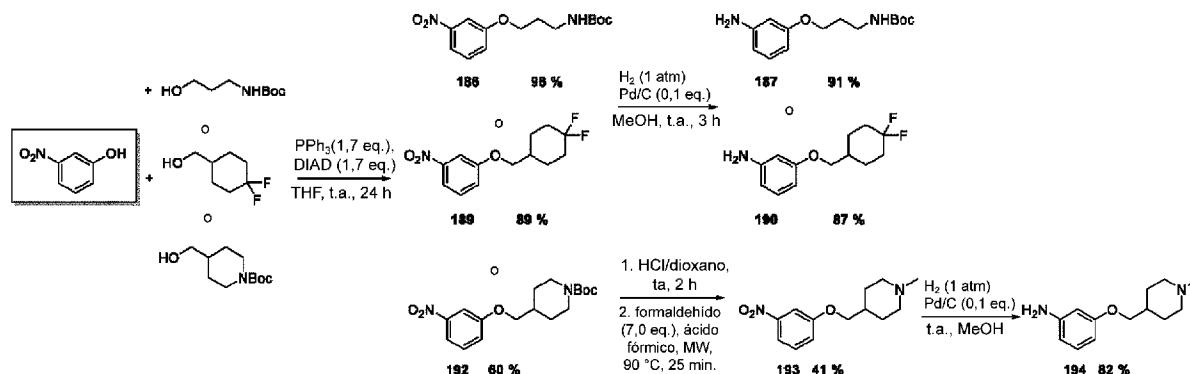
La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general O usando el haluro de alquilo **179** (400 mg, 1,54 mmol, 1,0 equiv.), 1-metilpiperazina (530 pl, 4,77 mmol, 3,1 equiv.) en THF seco (9 ml) durante 56 h para proporcionar el compuesto **181** (369 mg, 86 %) en forma de un aceite amarillo. ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 7,80 (ddd, $J = 8,1, 2,1, 1,0$ Hz, 1H, CH), 7,72 (t, $J = 2,3$ Hz, 1H, CH), 7,40 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H, CH), 7,21 (ddd, $J = 8,3, 2,5, 1,0$ Hz, 1H, CH), 4,09 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H, CH₂), 2,60 - 2,38 (m, 10H, 5 x CH₂), 2,29 (s, 3H, CH₃), 2,01 (p, 2H, CH₂). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para C₁₄H₂₂N₃O₃ [M+H]⁺: 280,1656, encontrado: 280,1655.

3-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi)anilina (183)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general N usando el compuesto nitro **181** (276 mg, 0,99 mmol, 1,0 equiv.) y Pd/C al 10 % en peso (105 mg, 0,01 mmol, 0,1 equiv.) en MeOH (5,5 ml) durante 2 h para proporcionar el compuesto **183** (208 mg, 85 %) en forma de un sólido beige. Mp: 54 - 56 °C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,04 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H, CH), 6,29 (ddd, $J = 15,3, 8,0, 2,2$ Hz, 2H, 2 x CH), 6,24 (t, $J = 2,3$ Hz, 1H, CH), 3,96 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H, CH₂), 3,63 (s, 2H, NH₂), 2,76 - 2,33 (m, 10H, 5 x CH₂), 2,29 (s, 3H, CH₃), 1,94 (p, $J = 6,7$ Hz, 1H, CH₂). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para C₁₄H₂₄N₃O [M+H]⁺: 250,1914, encontrado: 250,1916.

Ejemplo 96: 4-(5-metil-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(3-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxamida (185)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general H con anilina **183** (178 mg, 0,71 mmol, 1,0 equiv.), cloroformiato de 4-nitrofenilo (173 mg, 0,86 mmol, 1,2 equiv.), DIPEA (448 pl, 2,57 mmol, 2,4 equiv.) y amina **4** (246 mg, 0,86 mmol, 1,2 equiv.) en THF seco (10 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema de gradiente de disolventes de DCM/MeOH/NH₄OH desde 100 hasta 90/10/1 para proporcionar el compuesto **185** (77 mg, 22 %) en forma de un sólido beige. R_f (DCM/MeOH/NH₄OH 90/10/1) 0,46. Mp: 102 - 104 °C. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆) δ 11,83 (s, 1H, NH), 8,64 (s, 1H, CH), 8,54 (s, 1H, NH), 7,36 - 7,27 (m, 1H, 1H, CH), 7,20 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H, CH), 7,17 - 7,03 (m, 2H, 2 x CH), 6,50 (dt, $J = 7,5, 2,0$ Hz, 1H, CH), 6,09 - 6,00 (m, 1H, CH), 4,27 - 4,16 (m, 2H, CH₂), 3,94 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H, CH₂), 3,72 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H, CH₂), 2,72 - 2,63 (m, 2H, CH₂), 2,49 - 2,27 (m, 10H, 5 x CH₂), 2,24 (d, $J = 1,1$ Hz, 3H, CH₃), 2,17 (s, 3H, CH₃), 1,85 (p, $J = 6,7$ Hz, 2H, CH₂). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para C₂₇H₃₆N₇O₂ [M+H]⁺: 490,2925, encontrado: 490,2922.



(3-(3-nitrofenoxi)propil)carbamato de terc-butilo (186)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general L usando 3-nitrofenol (200 mg, 1,44 mmol, 1,0 equiv.), 3-(Boc-amino)-1-propanol (492 pl, 2,88 mmol, 2,0 equiv.), pH₃ (642 mg, 2,45 mmol, 1,7 equiv.) y DIAD (0,482 ml, 2,45 mmol, 1,7 equiv.) en THF seco (5 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema de gradiente de disolventes de PE/EtOAc desde 95/5 hasta 80/20 para proporcionar el compuesto **186** (412 mg, 96 %) en forma de un aceite amarillo. R_f (PE/EtOAc 80/20) 0,33. ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 7,82 (ddd, $J = 8,1, 2,1, 1,0$ Hz, 1H, CH), 7,72 (t, $J = 2,3$ Hz, 1H, CH), 7,43 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H, CH), 7,22 (ddd, $J = 8,3, 2,6, 1,0$ Hz, 1H, CH), 4,69 (s, 1H, NH), 4,10 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H, CH₂), 3,34 (q, $J = 6,6$ Hz, 2H, CH₂), 2,02 (p, $J = 6,4$ Hz, 2H, CH₂), 1,44 (s, 9H, 3 x CH₃). HRMS (EI-MS): m/z calcd. para C₁₄H₂₁N₂O₅ [M+H]⁺: 297,1445, encontrado: 297,1440.

(3-(3-aminofenoxi)propil)carbamato de terc-butilo (187)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general N usando el compuesto nitro **186** (239 mg, 0,81 mmol, 1,0 equiv.) y Pd/C al 10 % en peso (86 mg, 0,081 mmol, 0,1 equiv.) en MeOH (4,5 ml) durante 3 h para

proporcionar el compuesto **187** (196 mg, 91 %) en forma de un sólido amarillo. Mp: 68 - 70 °C. ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 7,05 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H, CH), 6,37 - 6,27 (m, 2H, 2 x CH), 6,24 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H, CH), 4,75 (brs, 1H, NH), 3,98 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H, CH₂), 3,65 (brs, 2H, NH₂), 3,31 (q, *J* = 6,4 Hz, 2H, CH₂), 1,95 (p, *J* = 6,3 Hz, 2H, CH₂), 1,44 (s, 9H, 3 x CH₃). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₁₄H₂₃N₂O₃ [M+H]⁺: 267,1703, encontrado: 267,1702.

Ejemplo 97: (3-(3-(4-(5-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxamido)fenoxi)propil)carbamato de *tert*-butilo (188)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **H** con anilina **187** (78 mg, 0,29 mmol, 1,0 equiv.), cloroformiato de 4-nitrofenilo (71 mg, 0,35 mmol, 1,2 equiv.), DIPEA (122 pl, 0,70 mmol, 2,4 equiv.) y amina **4** (88 mg, 0,35 mmol, 1,2 equiv.) en THF seco (4,0 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema de gradiente de disolventes de DCM/MeOH desde 98/2 hasta 95/5 para proporcionar el compuesto **188** (85 mg, 57 %) en forma de un polvo blanco. *R_f* (DCM/MeOH 95/5) 0,42. Mp: degradación 103 °C. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,81 (s, 1H, NH), 8,64 (s, 1H, CH), 8,54 (s, 1H, NH), 7,35 - 7,27 (m, 1H, CH), 7,24 - 7,16 (m, 1H, CH), 7,17 - 7,02 (m, 2H, 2 x CH), 6,88 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H, NH), 6,50 (dt, *J* = 7,6, 2,0 Hz, 1H, CH), 6,12 - 5,99 (m, 1H, CH), 4,21 (d, *J* = 2,6 Hz, 2H, CH₂), 3,92 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH₂), 3,73 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H, CH₂), 3,07 (q, *J* = 6,6 Hz, 2H, CH₂), 2,68 (brs, 2H, CH₂), 2,24 (s, 3H, CH₃), 1,82 (p, *J* = 6,6 Hz, 2H, CH₂), 1,37 (s, 9H, 3 x CH₃). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₂₇H₃₅N₆O₄ [M+H]⁺: 507,2714, encontrado: 507,2709.

1-((4,4-difluorociclohexil)metoxi)-3-nitrobenceno (189)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **L** usando 3-nitrofenol (300 mg, 2,16 mmol, 1,0 equiv.), (4,4-difluorociclohexil) metanol (562 pl, 4,32 mmol, 2,0 equiv.), PPh₃ (963 mg, 3,67 mmol, 1,7 equiv.) y DIAD (0,723 ml, 3,67 mmol, 1,7 equiv.) en seco THF (8 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema de gradiente de disolvente de PE/DCM desde 100 hasta 75/25 para proporcionar el compuesto **189** (524 mg, 89 %) en forma de un sólido amarillo. *R_f* (PE/DCM 80/20) 0,28. Mp: 75 - 77 °C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,82 (dd, *J* = 8,1, 2,0 Hz, 1H, CH), 7,71 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H, CH), 7,43 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H, CH), 7,21 (dd, *J* = 8,3, 2,5 Hz, 1H, CH), 3,89 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H, CH₂), 2,25 - 2,10 (m, 2H, CH₂), 2,03 - 1,89 (m, 3H, CH + CH₂), 1,89 - 1,66 (m, 2H, CH₂), 1,53 - 1,39 (m, 2H, CH₂). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -91,6 (d, *J* = 236,5 Hz, 1F), -102,2 (dt, *J* = 236,1, 33,5, 10,5 Hz, 1F). HRMS (EI-MS) No se detectó ionización por MH⁺ o MH⁻.

3-((4,4-difluorociclohexil)metoxi)anilina (190)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **N** usando nitro **189** (308 mg, 1,14 mmol, 1,0 equiv.) y Pd/C al 10 % en peso (121 mg, 0,114 mmol, 0,1 equiv.) en MeOH (6 ml) durante 3 h para proporcionar el compuesto **190** (239 mg, 87 %) en forma de un aceite incoloro. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,05 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H, CH), 6,34 - 6,27 (m, 2H, 2 x CH), 6,23 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H, CH), 3,77 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H, CH₂), 3,65 (s, 2H, NH₂), 2,19 - 2,06 (m, 2H, CH₂), 1,99 - 1,90 (m, 2H, CH₂), 1,85 - 1,65 (m, 3H, CH + CH₂), 1,49 - 1,34 (m, 2H, CH₂). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -91,4 (d, *J* = 235,7 Hz, 1F), -102,0 (dt, *J* = 236,2, 33,2, 9,5 Hz, 1F). HRMS (EI-MS): *m/z* calcd. para C₁₃H₁₈F₂NO [M+H]⁺: 242,1351, encontrado: 242,1350.

Ejemplo 98: *N*-(3-((4,4-difluorociclohexil)metoxi)fenil)-4-(5-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxamida (191)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **H** usando anilina **190** (101 mg, 0,42 mmol, 1,0 equiv.), cloroformiato de 4-nitrofenilo (101 mg, 0,50 mmol, 1,2 equiv.), DIPEA (175 pl, 1,01 mmol, 2,4 equiv.) y amina **4** (126 mg, 0,50 mmol, 1,2 equiv.) en THF seco (6,0 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema de gradiente de disolventes de DCM/MeOH desde 98/2 hasta 95/5 para proporcionar el compuesto **191** (119 mg, 59 %) en forma de un polvo blanco. *R_f* (DCM/MeOH 95/5) 0,31. Mp: degradación 223 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,82 (s, 1H, NH), 8,65 (s, 1H, CH), 8,54 (s, 1H, NH), 7,31 (s, 1H, CH), 7,21 (s, 1H, CH), 7,17 - 7,05 (m, 2H, 2 x CH), 6,52 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, CH), 6,04 (brs, 1H, CH), 4,21 (d, *J* = 3,0 Hz, 2H, CH₂), 3,80 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H, CH₂), 3,72 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H, CH₂), 2,67 (brs, 2H, CH₂), 2,23 (s, 3H, CH₃), 2,11 - 1,97 (m, 2H, CH₂), 2,0 - 1,7 (m, 5H, 2 x CH₂ + CH), 1,39 - 1,20 (m, 2H, CH₂). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO) δ -89,2 (d, *J* = 232,1 Hz, 1F), -99,6 (dt, *J* = 231,0, 35,9 Hz, 1F). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₂₆H₃₀F₂N₅O [M+H]⁺: 482,2362, encontrado: 482,2363.

4-((3-nitrofenoxi)metil)piperidina (192)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **L** usando 3-nitrofenol (700 mg, 5,03 mmol, 1,0 equiv.), 1-Boc-4-piperidinmetanol (2,17 g, 10,10 mmol, 2,0 equiv.), pH₃ (2,24 g, 8,55 mmol, 1,7 equiv.) y DIAD (1,68 ml, 8,55 mmol, 1,7 equiv.) en THF seco (28 ml). La mezcla de reacción se filtró sobre gel de sílice. El producto intermedio bruto se disolvió luego en DCM seco (30 ml), la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y luego se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (6,0 ml, 24,10 mmol, 8,0 equiv.). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se concentró a presión reducida. El residuo blanco se repartió entre Et₂O (20 ml) y H₂O (20 ml), y la capa orgánica se retiró. La fase acuosa se lavó luego con Et₂O (15 ml), se trató con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ hasta un

pH de 8-9 y se extrajo con DCM (3 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto **192** (326 mg, 27 %) en forma de un sólido naranja pegajoso que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆) δ 7,80 (ddd, *J* = 8,1, 2,2, 1,0 Hz, 1H, CH), 7,68 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H, CH), 7,56 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H, CH), 7,40 (ddd, *J* = 8,3, 2,5, 1,0 Hz, 1H, CH), 3,93 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H, CH₂), 2,99 (d, *J* = 12,2 Hz, 2H, CH₂), 2,59 - 2,46 (m, 2H, CH₂), 1,97 - 1,78 (m, 1H, CH), 1,72 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H, CH₂), 1,22 (qd, *J* = 12,1, 4,1 Hz, 2H, CH₂). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₁₂H₁₇N₂O₃ [M+H]⁺: 237,1234, encontrado: 237,1235.

1-metil-4-((3-nitrofenoxi)metil)piperidina (193)

A un vial de reacción de microondas cargado con el compuesto **192** (216 mg, 0,91 mmol, 1,0 equiv.) se añadieron ácido fórmico (0,8 ml) y una solución de formaldehído (37 % en peso en H₂O, 0,48 ml, 6,40 mmol, 7,0 equiv.). El tubo se cerró herméticamente y se sometió a irradiación de microondas a 90 °C durante 2 ciclos de 10 min. La mezcla de reacción se diluyó luego en H₂O (10 ml) y DCM (35 ml), y se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ a un pH ~ 9. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 ml), después las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto **193** (207 mg, 90 %) en forma de un sólido amarillo. El producto se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. Mp: 68 - 70 °C. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆) δ 7,80 (ddd, *J* = 8,1, 2,2, 1,0 Hz, 1H, CH), 7,69 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H, CH), 7,56 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H, CH), 7,41 (ddd, *J* = 8,3, 2,5, 1,0 Hz, 1H, CH), 3,95 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H, CH₂), 2,88 - 2,70 (m, 2H, CH₂), 2,15 (s, 3H, CH₃), 1,92 - 1,79 (m, 2H, CH₂), 1,78 - 1,61 (m, 3H, CH + CH₂), 1,42 - 1,15 (m, 2H, CH₂). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₁₃H₁₉N₂O₃ [M+H]⁺: 251,1390, encontrado: 251,1387.

3-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)anilina (194)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **N** usando nitro **193** (171 mg, 0,72 mmol, 1,0 equiv.) y Pd/C al 10 % en peso (77 mg, 0,07 mmol, 0,1 equiv.) en MeOH (4 ml) durante 2 h para proporcionar el compuesto **194** (131 mg, 82 %) en forma de un sólido beige. El producto se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆) δ 6,86 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H, CH), 6,16 - 6,09 (m, 2H, 2 x CH), 6,05 (ddd, *J* = 8,1, 2,3, 1,0 Hz, 1H, CH), 4,99 (s, 2H, NH₂), 3,69 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H, CH₂), 2,81 - 2,70 (m, 2H, CH₂), 2,14 (s, 3H, CH₃), 1,83 (td, *J* = 11,6, 2,4 Hz, 2H, CH₂), 1,77 - 1,54 (m, 3H, CH + CH₂), 1,37 - 1,15 (m, 2H, CH₂). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₁₃H₂₁N₂O [M+H]⁺: 221,1648, encontrado: 221,1645.

Ejemplo 99: 4-(5-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(3-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxamida (195)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **H** usando anilina **194** (113 mg, 0,51 mmol, 1,0 equiv.), cloroformiato de 4-nitrofenilo (124 mg, 0,62 mmol, 1,2 equiv.), DIPEA (322 pl, 3,60 mmol, 3,6 equiv.) y amina **4** (177 mg, 0,62 mmol, 1,2 equiv.) en THF seco (7,3 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema de gradiente de disolventes de DCM/MeOH/NH₄OH desde 98/2/1 hasta 94/6/1 para proporcionar el compuesto **195** (80 mg, 34 %) en forma de un sólido blanco. *R_f* (DCM/MeOH/NH₄OH 95/5/1) 0,27. Mp: degradación 135 °C. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆) δ 11,83 (s, 1H, NH), 8,64 (s, 1H, CH), 8,54 (s, 1H, NH), 7,32 (brs, 1H, CH), 7,20 (brs, 1H, CH), 7,16 - 7,02 (m, 2H, 2 x CH), 6,51 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H, CH), 6,04 (s, 1H, CH), 4,21 (brs, 2H, CH₂), 3,87 - 3,66 (m, 4H, 2 x CH₂), 2,83 (d, *J* = 11,0 Hz, 2H, CH₂), 2,67 (brs, 2H, CH₂), 2,23 (s, 3H, CH₃), 2,20 (s, 3H, CH₃), 1,96 (t, *J* = 11,5 Hz, 2H, CH₂), 1,82 - 1,62 (m, 3H, CH₂ + CH), 1,41 - 1,19 (m, 2H, CH₂). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₂₆H₃₃N₆O₂ [M+H]⁺: 461,2660, encontrado: 461,2663.

Ejemplo 100: *N*-metil-4-(4-(4-(5-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxamido)fenoxi)picolinamida (196)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **H** usando 4-(4-aminofenoxi)-*N*-metilpicolinamida (100 mg, 0,41 mmol, 1,0 equiv.), cloroformiato de 4-nitrofenilo (99 mg, 0,49 mmol, 1,2 equiv.), DIPEA (258 pl, 1,48 mmol, 3,6 equiv.) y amina **4** (142 mg, 0,49 mmol, 1,2 equiv.) en THF seco (6 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema de gradiente de disolventes de DCM/MeOH/NH₄OH desde 98/2/0,1 hasta 93/7/0,1 para proporcionar el compuesto **196** (175 mg, 88 %) en forma de un sólido beige. *R_f* (DCM/MeOH/NH₄OH 95/5/0,1) 0,44. Mp: degradación 149 °C. ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 11,83 (s, 1H, NH), 8,80 - 8,71 (m, 2H, 2 x NH), 8,65 (s, 1H, CH), 8,52 - 8,48 (m, 1H, CH), 7,70 - 7,60 (m, 2H, 2 x CH), 7,38 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H, CH), 7,35 - 7,29 (m, 1H, CH), 7,17 - 7,08 (m, 3H, 3 x CH), 6,06 (brs, 1H, CH), 4,30 - 4,21 (m, 2H, CH₂), 3,76 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H, CH₂), 2,79 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H, CH₃), 2,70 (brs, 2H, CH₂), 2,29 - 2,22 (m, 3H, CH₃). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₂₆H₂₆N₇O₃ [M+H]⁺: 484,2092, encontrado: 484,2086.

4-(3-aminofenoxi)-*N*-metil-2-piridincarboxamida (197)

A una solución de 3-aminofenol (336 mg, 3,08 mmol, 1,05 equiv.) en DMSO seco (2 ml) bajo argón se le añadió *t*-BuOK (361 mg, 3,22 mmol, 1,1 equiv.). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se añadió 4-cloro-*N*-metilpicolinamida (500 mg, 2,93 mmol, 1,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 3 h, después se enfrió a temperatura ambiente y luego se diluyó con H₂O (40 ml) y EtOAc (50 ml). La fase acuosa se

separó y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml), después las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema de gradiente de disolventes de DCM/MeOH desde 100 hasta 98/2 para proporcionar el compuesto **197** (516 mg, 72 %) en forma de un aceite incoloro. *R_f* (DCM/MeOH 98/2) 0,59. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,75 (q, *J* = 4,8 Hz, 1H, NH), 8,49 (dd, *J* = 5,6, 0,5 Hz, 1H, CH), 7,41 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H, CH), 7,20 - 7,02 (m, 2H, 2 x CH), 6,51 (ddd, *J* = 8,1, 2,1, 0,9 Hz, 1H, CH), 6,32 (t, *J* = 2,2 Hz, 1H, CH), 6,27 (ddd, *J* = 7,9, 2,4, 0,9 Hz, 1H, CH), 5,39 (s, 2H, NH₂), 2,79 (d, *J* = 4,9 Hz, 3H, CH₃). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₁₃H₁₄N₃O₂ [M+H]⁺: 244,1081, encontrado: 244,1080.

Ejemplo 101: *N*-metil-4-(3-(4-(5-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxamido)fenoxi)picolinamida (198)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **H** con anilina **197** (110 mg, 0,45 mmol, 1,0 equiv.), cloroformiato de 4-nitrofenilo (109 mg, 0,54 mmol, 1,2 equiv.), DIPEA (284 pl, 1,63 mmol, 3,6 equiv.) y amina **4** (156 mg, 0,54 mmol, 1,2 equiv.) en THF seco (7 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema de gradiente de disolventes de DCM/MeOH desde 98/2 hasta 95/5 para proporcionar el compuesto **198** (160 mg, 73 %) en forma de un polvo beige. *R_f* (DCM/MeOH 95/5) 0,54. Mp: 211 - 213 °C. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,82 (s, 1H, NH), 8,85 - 8,71 (m, 2H, 2 x NH), 8,64 (s, 1H, CH), 8,52 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H, CH), 7,52 - 7,33 (m, 4H, 4 x CH), 7,30 (brs, 1H, CH), 7,18 (dd, *J* = 5,6, 2,6 Hz, 1H, CH), 6,80 (ddd, *J* = 7,8, 2,3, 1,3 Hz, 1H, CH), 6,03 (brs, 1H, CH), 4,21 (d, *J* = 3,1 Hz, 2H, CH₂), 3,73 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H, CH₂), 2,79 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H, CH₃), 2,72 - 2,67 (m, 2H, CH₂), 2,22 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H, CH₃). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₂₆H₂₆N₇O₃ [M+H]⁺: 484,2092, encontrado: 484,2088.

3-(3-fluorofenoxi)anilina (199)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **P** usando 3-fluoroyodobenceno (235 µl, 2,00 mmol, 1,0 equiv.), 3-aminofenol (262 mg, 2,40 mmol, 1,2 equiv.), yoduro de cobre (I) (19 mg, 0,10 mmol, 5 % molar), ácido 2-picolínico (25 mg, 0,20 mmol, 10 % molar) y K₃PO₄ (849 mg, 4,00 mmol, 2,0 equiv.) en DMSO seco (4 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema de gradiente de disolventes de PE/EtOAc desde 90/10 hasta 80/20 para proporcionar el compuesto **199** (406 mg, cuantitativo) en forma de un líquido naranja. *R_f* (PE/EtOAc 80/20) 0,35. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,33 - 7,22 (m, 1H, CH), 7,14 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H, CH), 6,85 - 6,70 (m, 3H, 3 x CH), 6,46 (ddd, *J* = 19,6, 8,1, 2,2 Hz, 2H, 2 x CH), 6,38 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H, CH), 3,74 (brs, 2H, NH₂). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -111,2. HRMS (EI-MS): *m/z* calcd. para C₁₂H₁₁FNO [M+H]⁺: 204,0819, encontrado: 204,0824.

Ejemplo 102: *N*-(3-((3-fluorofenoxi)fenil)-4-(5-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxamida (200)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **H** usando anilina **199** (77 mg, 0,38 mmol, 1,0 equiv.), cloroformiato de 4-nitrofenilo (91 mg, 0,45 mmol, 1,2 equiv.), DIPEA (237 pl, 1,36 mmol, 2,4 equiv.) y amina **4** (130 mg, 0,45 mmol, 1,2 equiv.) en THF seco (5,4 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema de gradiente de disolventes de DCM/MeOH desde 98/2 hasta 97/3 para proporcionar el compuesto **200** (129 mg, 76 %) en forma de un sólido marrón. *R_f* (DCM/MeOH 95/5) 0,33. Mp: degradación 150 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,83 (s, 1H, NH), 8,70 (s, 1H, NH), 8,64 (s, 1H, CH), 7,47 - 7,38 (m, 1H, CH), 7,38 - 7,23 (m, 4H, 4 x CH), 6,96 (td, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H, CH), 6,90 - 6,80 (m, 2H, 2 x CH), 6,67 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, CH), 6,03 (brs, 1H, CH), 4,20 (d, *J* = 3,0 Hz, 2H, CH₂), 3,71 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H, CH₂), 2,66 (brs, 2H, CH₂), 2,22 (s, 3H, CH₃). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -111,0 (s, 1F). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₂₅H₂₃FN₅O₂ [M+H]⁺: 444,1830, encontrado: 444,1835.

3-(4-fluorofenoxi)anilina (201)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **P** usando 4-fluoroyodobenceno (231 µl, 2,00 mmol, 1,0 equiv.), 3-aminofenol (262 mg, 2,40 mmol, 1,2 equiv.), yoduro de cobre (I) (19 mg, 0,10 mmol, 5 % molar), ácido 2-picolínico (25 mg, 0,20 mmol, 10 % molar) y K₃PO₄ (849 mg, 4,00 mmol, 2,0 equiv.) y DMSO seco (4 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema de gradiente de disolventes de PE/EtOAc desde 100 hasta 90/10 para proporcionar el compuesto **201** (332 mg, 82 %) en forma de un aceite naranja. *R_f* (PE/EtOAc 90/10) 0,32. ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 7,12 - 6,94 (m, 5H, 5 x CH), 6,41 (ddd, *J* = 8,0, 2,2, 0,9 Hz, 1H, CH), 6,34 (ddd, *J* = 8,1, 2,3, 0,9 Hz, 1H, CH), 6,28 (td, *J* = 2,3, 0,4 Hz, 1H, CH), 3,69 (brs, 2H, NH₂). HRMS (EI-MS): *m/z* calcd. para C₁₂H₁₁FNO [M+H]⁺: 204,0819, encontrado: 204,0823.

Todos los datos de los espectros correspondieron a los valores de la bibliografía encontrados en Maiti D., Buchwald S. L., J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 17423-17429.

Ejemplo 103: *N*-(3-(4-fluorofenoxi)fenil)-4-(5-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxamida (202)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **H** usando anilina **201** (79 mg, 0,39 mmol, 1,0 equiv.), cloroformiato de 4-nitrofenilo (94 mg, 0,47 mmol, 1,2 equiv.), DIPEA (244 μ l, 1,40 mmol, 2,4 equiv.) y amina **4** (134 mg, 0,47 mmol, 1,2 equiv.) en THF seco (5,6 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema de gradiente de disolventes de DCM/MeOH desde 98/2 hasta 97/3 para proporcionar el compuesto **202** (129 mg, 74 %) en forma de un polvo blanco. R_f (DCM/MeOH 95/5) 0,25. Mp: 213 - 215 °C. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,82 (s, 1H, NH), 8,65 (s, 1H, NH), 8,64 (s, 1H, CH), 7,34 - 7,28 (m, 2H, 2 x CH), 7,27 - 7,19 (m, 4H, 4 x CH), 7,12 - 7,00 (m, 2H, 2 x CH), 6,59 (dd, J = 7,6, 2,3 Hz, 1H, CH), 6,03 (brs, 1H, CH), 4,26 - 4,15 (m, 2H, CH $_2$), 3,71 (t, J = 5,6 Hz, 2H, CH $_2$), 2,66 (brs, 2H, CH $_2$), 2,22 (s, 3H, CH $_3$). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6) δ -119,99 - 120,08 (m, 1F). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{FN}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 444,1830, encontrado: 444,1836.

3-(3-clorofenoxi)anilina (203)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **P** usando 3-cloroyodobenceno (248 μ l, 2,00 mmol, 1,0 equiv.), 3-aminofenol (262 mg, 2,40 mmol, 1,2 equiv.), yoduro de cobre (I) (19 mg, 0,10 mmol, 5 % molar), ácido 2-picolínico (25 mg, 0,20 mmol, 10 % molar) y K_3PO_4 (849 mg, 4,00 mmol, 2,0 equiv.) en DMSO seco (4 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de PE/EtOAc desde 95/5 hasta 80/20 para proporcionar el compuesto **203** (427 mg, 97 %) como un líquido naranja. R_f (PE/EtOAc 80/20) 0,39. ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ 7,23 (t, J = 8,1 Hz, 1H, CH), 7,12 (t, J = 8,0 Hz, 1H, CH), 7,05 (ddd, J = 7,9, 2,0, 1,0 Hz, 1H, CH), 6,99 (t, J = 2,1 Hz, 1H, CH), 6,90 (ddd, J = 8,2, 2,4, 1,0 Hz, 1H, CH), 6,46 (ddd, J = 8,0, 2,2, 0,9 Hz, 1H, CH), 6,40 (ddd, J = 8,0, 2,3, 0,9 Hz, 1H, CH), 6,34 (t, J = 2,2 Hz, 1H, CH), 3,72 (brs, 2H, NH $_2$). HRMS (EI-MS): m/z calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClNO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 220,0524, encontrado: 220,0525.

Ejemplo 104: *N*-(3-(3-clorofenoxi)fenil)-4-(5-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxamida (204)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **H** usando anilina **203** (90 mg, 0,41 mmol, 1,0 equiv.), cloroformiato de 4-nitrofenilo (99 mg, 0,49 mmol, 1,2 equiv.), DIPEA (258 μ l, 1,48 mmol, 2,4 equiv.) y amina **4** (141 mg, 0,49 mmol, 1,2 equiv.) en THF seco (5,9 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema de gradiente de disolventes de DCM/MeOH desde 98/2 hasta 95/5 para proporcionar el compuesto **204** (161 mg, 85 %) en forma de un sólido blanco. R_f (DCM/MeOH 95/5) 0,39. Mp: degradación 124 °C. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,82 (s, 1H, NH), 8,70 (s, 1H, NH), 8,64 (s, 1H, CH), 7,45 - 7,25 (m, 5H, 5 x CH), 7,22 - 7,16 (m, 1H, CH), 7,08 - 7,05 (m, 1H, CH), 6,98 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H, CH), 6,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H, CH), 6,09 - 5,99 (m, 1H, CH), 4,20 (d, J = 3,1 Hz, 2H, CH $_2$), 3,72 (t, J = 5,6 Hz, 2H, CH $_2$), 2,67 (brs, 2H, CH $_2$), 2,22 (s, 3H, CH $_3$). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{ClN}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 460,1535, encontrado: 460,1539.

3-(4-bromo-2-clorofenoxi)anilina (205)

A una solución de 3-aminofenol (274 mg, 2,51 mmol, 1,05 equiv.) en DMSO seco (2 ml) bajo argón se le añadió *t*-BuOK (295 mg, 2,63 mmol, 1,1 equiv.). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se añadió 4-bromo-2-cloro-1-fluorobenceno (290 ml, 2,39 mmol, 1,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 18 h, después se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con H_2O (25 ml) y EtOAc (50 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml), después las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema de gradiente de disolventes de PE/EtOAc desde 100 hasta 90/10 para proporcionar el compuesto **205** (612 mg, 86 %) en forma de un aceite naranja. R_f (PE/EtOAc 90/10) 0,21. ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ 7,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H, CH), 7,31 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H, CH), 7,10 (t, J = 8,0 Hz, 1H, CH), 6,87 (d, J = 8,7 Hz, 1H, CH), 6,44 (ddd, J = 8,0, 2,2, 0,9 Hz, 1H, CH), 6,33 (ddd, J = 8,0, 2,4, 0,9 Hz, 1H, CH), 6,28 (t, J = 2,2 Hz, 1H, CH), 3,72 (brs, 2H, NH $_2$). HRMS (EI-MS): m/z calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{BrClNO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 299,9607, encontrado: 299,9606.

Ejemplo 105: *N*-(3-(4-bromo-2-clorofenoxi)fenil)-4-(5-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxamida (206)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **H** usando anilina **205** (65 mg, 0,22 mmol, 1,0 equiv.), cloroformiato de 4-nitrofenilo (53 mg, 0,26 mmol, 1,2 equiv.), DIPEA (137 μ l, 0,79 mmol, 2,4 equiv.) y amina **4** (75 mg, 0,26 mmol, 1,2 equiv.) en THF seco (3, a ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema de gradiente de disolventes de DCM/MeOH desde 98/2 hasta 96/4 para proporcionar el compuesto **206** (87 mg, 73 %) en forma de un sólido blanco. R_f (DCM/MeOH 95/5) 0,30. Mp: degradación 148 °C. ^1H RMN (250 MHz, DMSO- d_6) δ 11,85 (s, 1H, NH), 8,70 (s, 1H, NH), 8,64 (s, 1H, CH), 7,89 (d, J = 2,4 Hz, 1H, CH), 7,57 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H, CH), 7,40 - 7,19 (m, 4H, 4 x CH), 7,06 (d, J = 8,8 Hz, 1H, CH), 6,61 (ddd, J = 7,8, 2,5, 1,2 Hz, 1H, CH), 6,03 (brs, 1H, CH), 4,19 (d, J = 3,1 Hz, 2H, CH $_2$), 3,70 (t, J = 5,6 Hz, 2H, CH $_2$), 2,66 (brs, 2H, CH $_2$), 2,22 (d, J = 1,1 Hz, 3H, CH $_3$). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{BrClN}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 540,0620, encontrado: 540,0621.

3-(piridin-3-iloxi)anilina (207)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **P** usando 3-yodopiridina (410 mg, 2,00 mmol, 1,0 equiv.), 3-aminofenol (262 mg, 2,40 mmol, 1,2 equiv.), yoduro de cobre (I) (19 mg, 0,10 mmol, 5 % molar), ácido 2-picolínico (25 mg, 0,20 mmol, 10 % molar) y K₃PO₄ (849 mg, 4,00 mmol, 2,0 equiv.) en DMSO seco (4 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema de gradiente de disolventes de PE/EtOAc desde 80/20 hasta 50/50 para proporcionar el compuesto **207** (247 mg, 55 %) en forma de un aceite marrón. R_f (PE/EtOAc 50/50) 0,30. ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 8,41 (dd, J = 2,8, 0,8 Hz, 1H, CH), 8,35 (dd, J = 4,5, 1,6 Hz, 1H, CH), 7,34 - 7,21 (m, 2H, 2 x CH), 7,12 (t, J = 8,0 Hz, 1H, CH), 6,46 (ddd, J = 8,0, 2,2, 0,9 Hz, 1H, CH), 6,39 (ddd, J = 8,0, 2,3, 0,9 Hz, 1H, CH), 6,34 (t, J = 2,2 Hz, 1H, CH), 3,73 (brs, 2H, NH₂). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para C₁₁H₁₁N₂O[M+H]⁺: 187,0866, encontrado: 187,0871.

Todos los datos de los espectros correspondieron a los valores de la bibliografía encontrados en Maiti D., Buchwald S. L., J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 17423-17429.

Ejemplo 106: 4-(5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(3-(piridin-3-iloxi)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxamida (208)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **H** usando anilina **207** (70 mg, 0,38 mmol, 1,0 equiv.), cloroformiato de 4-nitrofenilo (91 mg, 0,45 mmol, 1,2 equiv.), DIPEA (236 µl, 1,35 mmol, 2,4 equiv.) y amina **4** (130 mg, 0,45 mmol, 1,2 equiv.) en THF seco (5,4 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema de gradiente de disolventes de DCM/MeOH desde 98/2 hasta 95/5 para proporcionar el compuesto **208** (112 mg, 68 %) en forma de un polvo blanco. R_f (DCM/MeOH 95/5) 0,24. Mp: degradación 132 °C. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆) δ 11,83 (s, 1H, NH), 8,71 (s, 1H, NH), 8,64 (s, 1H, CH), 8,43 - 8,32 (m, 2H, 2 x CH), 7,49 - 7,40 (m, 2H, 2 x CH), 7,38 - 7,24 (m, 4H, 4 x CH), 6,72 - 6,61 (m, 1H, CH), 6,03 (brs, 1H, CH), 4,19 (d, J = 2,4 Hz, 2H, CH₂), 3,71 (t, J = 5,5 Hz, 2H, CH₂), 2,66 (brs, 2H, CH₂), 2,22 (s, 3H, CH₃). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para C₂₄H₂₃N₆O₂ [M+H]⁺: 427,1877, encontrado: 427,1885.

1-(benciloxi)-3-yodobenceno (209)

A una solución de 3-yodofenol (500 mg, 2,27 mmol, 1,0 equiv.) en acetona (3 ml) se le añadieron K₂CO₃ (471 mg, 3,41 mmol, 1,5 equiv.) y bromuro de bencilo (406 µl, 3,41 mmol, 1,5 equiv.). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, se diluyó con una solución saturada de NH₄Cl (15 ml), después la capa acuosa se separó y se extrajo con Et₂O (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se precipitó en PE a 0 °C, después de la filtración del sólido, el filtrado se evaporó y se precipitó de nuevo para proporcionar el compuesto **209** (366 mg, 52 %) en forma de un polvo blanco. ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 7,48 - 7,27 (m, 7H, 7 x CH), 7,05 - 6,89 (m, 2H, CH), 5,03 (s, 2H, CH₂).

Todos los datos de los espectros correspondieron a los valores de la bibliografía encontrados por Kutz S. K. y col., Synthesis, 2017, 49, 275-292.

3-(3-(benciloxi)fenoxi)anilina (210)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **P** usando el yodoarilo **209** (310 mg, 1,00 mmol, 1,0 equiv.), 3-aminofenol (131 mg, 1,20 mmol, 1,2 equiv.), yoduro de cobre (I) (10 mg, 0,05 mmol, 5 % molar), ácido 2-picolínico (12 mg, 0,10 mmol, 10 % molar) y K₃PO₄ (425 mg, 2,00 mmol, 2,0 equiv.) en DMSO seco (2 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema de gradiente de disolventes de PE/EtOAc desde 90/10 hasta 80/20 para proporcionar el compuesto **210** (221 mg, 76 %) en forma de un aceite marrón. R_f (PE/EtOAc 80/20) 0,38. ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 7,46 - 7,30 (m, 5H, 5 x CH), 7,22 (t, J = 8,1 Hz, 1H, CH), 7,09 (t, J = 8,0 Hz, 1H, CH), 6,72 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H, CH), 6,68 - 6,58 (m, 2H, 2 x CH), 6,48 - 6,37 (m, 2H, 2 x CH), 6,33 (t, J = 2,2 Hz, 1H, CH), 5,02 (s, 2H, CH₂), 3,68 (s, 2H, NH₂). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para C₁₉H₁₈NO₂ [M+H]⁺: 292,1332, encontrado: 292,1336.

Ejemplo 107: N-(3-(3-(benciloxi)fenoxi)fenil)-4-(5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxamida (211)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **H** usando anilina **210** (54 mg, 0,19 mmol, 1,0 equiv.), cloroformiato de 4-nitrofenilo (45 mg, 0,22 mmol, 1,2 equiv.), DIPEA (116 µl, 0,67 mmol, 2,4 equiv.) y amina **4** (64 mg, 0,22 mmol, 1,2 equiv.) en THF seco (2,6 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema de gradiente de disolventes de DCM/MeOH desde 100 hasta 97/3 para proporcionar el compuesto **211** (79 mg, 79 %) en forma de un polvo blanco. R_f (DCM/MeOH 95/5) 0,29. Mp: degradación 110 °C. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆) δ 11,82 (s, 1H, NH), 8,67 (brs, 1H, NH), 8,64 (s, 1H, CH), 7,48 - 7,19 (m, 10H, 10 x CH), 6,78 (ddd, J = 8,3, 2,5, 0,9 Hz, 1H, CH), 6,66 (t, J = 2,3 Hz, 1H, CH), 6,64 - 6,53 (m, 2H, 2 x CH), 6,05 - 5,99 (m, 1H, CH), 5,08 (s, 2H, CH₂), 4,26 - 4,14 (m, 2H, CH₂), 3,71 (t, J = 5,5 Hz, 2H, CH₂), 2,66 (brs, 2H, CH₂), 2,22 (d, J = 1,0 Hz, 3H, CH₃). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para C₃₂H₃₀N₅O₃ [M+H]⁺: 532,2343, encontrado: 532,2351.

3-(3-aminofenoxi)fenol (212)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **N** usando el compuesto **210** (139 mg, 0,48 mmol, 1,0 equiv.) y Pd/C al 10 % en peso (51 mg, 0,05 mmol, 0,1 equiv.) en MeOH (2,7 ml) durante 3 h para proporcionar el compuesto **212** (90 mg, 94 %) en forma de un sólido beige amorfo. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆) δ 9,51 (s, 1H, OH), 7,12 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H, CH), 6,98 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H, CH), 6,48 (ddd, *J* = 8,1, 2,3, 1,0 Hz, 1H, CH), 6,39 (ddd, *J* = 8,1, 2,4, 1,0 Hz, 1H, CH), 6,35 - 6,27 (m, 2H, 2 x CH), 6,17 (t, *J* = 2,2 Hz, 1H, CH), 6,12 (ddd, *J* = 7,9, 2,4, 1,0 Hz, 1H, CH), 5,20 (brs, 2H, NH₂). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₁₂H₁₂NO₂ [M+H]⁺: 202,0863, encontrado: 202,0867.

Ejemplo 108: *N*-(3-((3-hidroxifenoxi)fenil)-4-(5-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxamida (213)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **H** usando anilina **212** (79 mg, 0,39 mmol, 1,0 equiv.), cloroformiato de 4-nitrofenilo (95 mg, 0,47 mmol, 1,2 equiv.), DIPEA (246 pl, 1,41 mmol, 2,4 equiv.) y amina **4** (136 mg, 0,47 mmol, 1,2 equiv.) en THF seco (5,6 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema de gradiente de disolventes de DCM/MeOH desde 98/2 hasta 96/4 para proporcionar el compuesto **213** (80 mg, 46 %) en forma de un polvo blanco. *R_f* (DCM/MeOH 95/5) 0,22. Mp: degradación 144 °C. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆) δ 11,81 (s, 1H, NH), 9,55 (s, 1H, OH), 8,65 (s, 1H, NH), 8,64 (s, 1H, CH), 7,37 - 7,20 (m, 4H, 4 x CH), 7,15 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H, CH), 6,61 (ddd, *J* = 7,7, 2,4, 1,3 Hz, 1H, CH), 6,52 (ddd, *J* = 8,1, 2,3, 0,9 Hz, 1H, CH), 6,43 (ddd, *J* = 8,1, 2,4, 0,9 Hz, 1H, CH), 6,38 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H, CH), 6,08 - 5,98 (m, 1H, CH), 4,20 (d, *J* = 3,1 Hz, 2H, CH₂), 3,71 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H, CH₂), 2,66 (brs, 2H, CH₂), 2,22 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H, CH₃). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₂₅H₂₄N₅O₃ [M+H]⁺: 442,1874, encontrado: 442,1883.

Dimetilcarbamato de 3-yodofenilo (214)

A una solución de 3-yodofenol (600 mg, 2,73 mmol, 1,0 equiv.) en MeCN seco (14 ml) en atmósfera de argón se le añadieron K₂CO₃ (567 mg, 4,10 mmol, 1,5 equiv.) y cloruro de dimetilcarbamilo (377 pl, 4,10 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 18 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml) y H₂O (20 ml), después la fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron KOH 1 M (15 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema de gradiente de disolventes de PE/EtOAc desde 100 hasta 90/10 para proporcionar el compuesto **214** (730 mg, 92 %) en forma de un aceite incoloro. *R_f* (PE/EtOAc 90/10) 0,40. ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 7,57 - 7,47 (m, 2H, 2 x CH), 7,14 - 7,01 (m, 2H, 2 x CH), 3,04 (d, *J* = 18,5 Hz, 6H, 2 x CH₃). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₉H₁₁INO₂ [M+H]⁺: 291,9829, encontrado: 291,9834.

Dimetilcarbamato de 3-(3-aminofenoxi)fenilo (215)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **P** usando yodoarilo **214** (582 mg, 2,00 mmol, 1,0 equiv.), 3-aminofenol (262 mg, 2,40 mmol, 1,2 equiv.), yoduro de cobre (I) (19 mg, 0,10 mmol, 5 % molar), ácido 2-picolínico (25 mg, 0,20 mmol, 10 % molar) y K₃PO₄ (849 mg, 4,00 mmol, 2,0 equiv.) en DMSO seco (4 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema de gradiente de disolventes de PE/EtOAc desde 80/20 hasta 70/30 para proporcionar el compuesto **215** (166 mg, 30 %) en forma de un aceite marrón. *R_f* (PE/EtOAc 70/30) 0,18. ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 7,28 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H, CH), 7,10 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H, CH), 6,85 (dd, *J* = 8,2, 2,3 Hz, 2H, 2 x CH), 6,76 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H, CH), 6,43 (ddd, *J* = 8,0, 2,2, 1,2 Hz, 2H, 2 x CH), 6,35 (t, *J* = 2,2 Hz, 1H, CH), 3,69 (s, 2H, NH₂), 3,03 (d, *J* = 19,1 Hz, 6H, 2 x CH₃). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₁₅H₁₇N₂O₃ [M+H]⁺: 273,1234, encontrado: 273,1235.

Ejemplo 109: 3-(3-(4-(5-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxamido)fenoxi)dimetilcarbamato de fenilo (216)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **H** usando anilina **215** (69 mg, 0,25 mmol, 1,0 equiv.), cloroformiato de 4-nitrofenilo (61 mg, 0,30 mmol, 1,2 equiv.), DIPEA (157 pl, 0,91 mmol, 2,4 equiv.) y amina **4** (87 mg, 0,30 mmol, 1,2 equiv.) en THF seco (4 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema de gradiente de disolventes de DCM/MeOH desde 98/2 hasta 95/5 para proporcionar el compuesto **216** (81 mg, 64 %) en forma de un polvo blanco después de coevaporación con etanol. *R_f* (DCM/MeOH 95/5) 0,27. Mp: degradación 132 °C. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆) δ 11,84 (s, 1H, NH), 8,72 (s, 1H, NH), 8,64 (s, 1H, CH), 7,45 - 7,19 (m, 5H, 5 x CH), 6,94 - 6,81 (m, 2H, 2 x CH), 6,74 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H, CH), 6,64 (ddd, *J* = 7,8, 2,4, 1,2 Hz, 1H, CH), 6,12 - 5,97 (m, 1H, CH), 4,28 - 4,13 (m, 2H, CH₂), 3,72 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H, CH₂), 3,00 (s, 3H, CH₃), 2,88 (s, 3H, CH₃), 2,67 (brs, 2H, CH₂), 2,22 (s, 3H, CH₃). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₂₈H₂₉N₆O₄ [M+H]⁺: 513,2245, encontrado: 513,2235.

N-(3-yodofenil)acetamida (217)

Una solución de 3-yodoanilina (329 µl, 2,74 mmol, 1,0 equiv.) en anhídrido acético (5,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió en agua fría, se neutralizó con KOH 1 M y se extrajo con DCM

(4 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto **217** (714 mg, cuantitativo) en forma de un sólido marrón. El producto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 7,90 (s, 1H, CH), 7,45 (t, *J* = 8,9 Hz, 2H, 2 x CH), 7,27 (brs, 1H, NH), 7,03 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H, CH), 2,17 (s, 3H, CH₃).

Todos los datos de los espectros correspondieron a los valores de la bibliografía tal como se encuentran en Linstad E. J. y col., Org. Biomol. Chem., 2017, 15, 2246-2252.

N-(3-(3-aminofenoxi)fenil)acetamida (218)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **P** usando yodoarilo **217** (522 mg, 2,00 mmol, 1,0 equiv.), 3-aminofenol (262 mg, 2,40 mmol, 1,2 equiv.), yoduro de cobre (I) (19 mg, 0,10 mmol, 5 % molar), ácido 2-picolínico (25 mg, 0,20 mmol, 10 % molar) y K₃PO₄ (849 mg, 4,00 mmol, 2,0 equiv.) en DMSO seco (4 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema de gradiente de disolventes de PE/EtOAc desde 80/20 hasta 50/50 para proporcionar el compuesto **218** (320 mg, 66 %) en forma de un aceite marrón. *R_f* (PE/EtOAc 50/50) 0,16. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,98 (s, 1H, NH), 7,36 - 7,19 (m, 3H, 3 x CH), 6,99 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H, CH), 6,65 (ddd, *J* = 7,4, 2,3, 1,6 Hz, 1H, CH), 6,31 (ddd, *J* = 8,0, 2,1, 1,0 Hz, 1H, CH), 6,22 - 6,08 (m, 2H, 2 x CH), 5,24 (s, 2H, NH₂), 2,00 (s, 3H, CH₃), HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₁₄H₁₅N₂O₂ [M+H]⁺: 243,1128, encontrado: 243,1134.

Ejemplo 110: N-(3-((3-acetamidofenoxi)fenil)-4-(5-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxamida (219)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **H** usando anilina **218** (100 mg, 0,41 mmol, 1,0 equiv.), cloroformiato de 4-nitrofenilo (100 mg, 0,50 mmol, 1,2 equiv.), DIPEA (260 µl, 1,49 mmol, 2,4 equiv.) y amina **4** (143 mg, 0,50 mmol, 1,2 equiv.) en THF seco (6,0 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema de gradiente de disolventes de DCM/MeOH desde 98/2 hasta 94/6 para proporcionar el compuesto **219** (46 mg, 24 %) en forma de un polvo blanco después de coevaporación con etanol. *R_f* (DCM/MeOH 95/5) 0,30. Mp: degradación 156 °C. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,84 (s, 1H, NH), 10,00 (s, 1H, NH), 8,68 (s, 1H, NH), 8,64 (s, 1H, CH), 7,50 - 7,17 (m, 7H, 7 x CH), 6,77 - 6,56 (m, 2H, 2 x CH), 6,03 (brs, 1H, CH), 4,20 (s, 2H, CH₂), 3,71 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H, CH₂), 2,66 (brs, 2H, CH₂), 2,22 (s, 3H, CH₃), 2,01 (s, 3H, CH₃). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₂₇H₂₇N₆O₃ [M+H]⁺: 483,2139, encontrado: 483,2135.

3-yodo-N-metilbenzamida (220)

En atmósfera de argón, el ácido 3-yodobenzoico (400 mg, 1,61 mmol, 1,0 equiv.), el DMAP (236 mg, 1,93 mmol, 1,2 equiv.) y HATU (734 mg, 1,93 mmol, 1,2 equiv.) se suspendieron en THF seco (16 ml) seguido de la adición de DIPEA (336 µl, 1,93 mmol, 1,2 equiv.). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, después se añadió clorhidrato de metilamina (130 mg, 1,93 mmol, 1,2 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en DCM (50 ml), la capa orgánica se lavó con HCl 1 M (15 ml), H₂O (15 ml), una solución saturada de NaHCO₃ (15 ml), H₂O (4 x 30 ml) y salmuera (30 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto **220** (328 mg, 78 %) en forma de un sólido blanco. El producto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,52 (brs, 1H, NH), 8,17 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H, CH), 7,85 (dddd, *J* = 10,8, 7,8, 1,7, 1,1 Hz, 2H, 2 x CH), 7,27 (td, *J* = 7,8, 0,4 Hz, 1H, CH), 2,77 (d, *J* = 4,6 Hz, 3H, CH₃). Todos los datos de los espectros correspondían a los valores de la bibliografía encontrados en Sun X. y col., Chem. Commun., 2020, 56, 1298-1301.

3-(3-aminofenoxi)-N-metilbenzamida (221)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **P** usando yodoarilo **220** (274 mg, 1,05 mmol, 1,0 equiv.), 3-aminofenol (138 mg, 1,26 mmol, 1,2 equiv.), yoduro de cobre (I) (10 mg, 0,05 mmol, 5 % molar), ácido 2-picolínico (14 mg, 0,11 mmol, 10 % molar) y K₃PO₄ (446 mg, 2,10 mmol, 2,0 equiv.) en DMSO seco (2,1 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema de gradiente de disolventes de DCM/MeOH desde 100 hasta 98/2 para proporcionar el compuesto **221** (184 mg, 72 %) en forma de un aceite naranja. *R_f* (DCM/MeOH 95/5) 0,29. ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 7,44 (dt, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H, CH), 7,38 - 7,35 (m, 1H, CH), 7,30 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H, CH), 7,12 - 7,01 (m, 2H, 2 x CH), 6,57 (brs, 1H, NH), 6,40 (ddd, *J* = 8,0, 2,2, 0,9 Hz, 1H, CH), 6,34 (ddd, *J* = 8,0, 2,3, 0,9 Hz, 1H, CH), 6,26 (t, *J* = 2,2 Hz, 1H, CH), 3,73 (brs, 2H, NH₂), 2,91 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H, CH₃). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₁₄H₁₅N₂O₂ [M+H]⁺: 243,1128, encontrado: 243,1132.

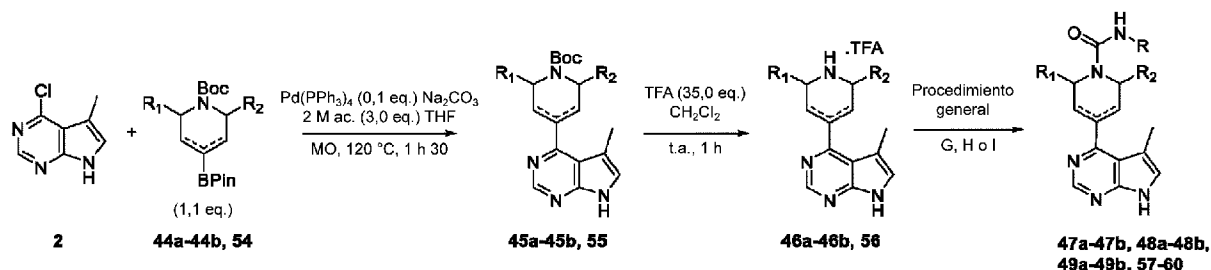
Ejemplo 111: 4-(5-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-N-(3-(metilcarbamoil)fenoxi)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxamida (222)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **H** usando anilina **221** (76 mg, 0,29 mmol, 1,0 equiv.), cloroformiato de 4-nitrofenilo (70 mg, 0,35 mmol, 1,2 equiv.), DIPEA (182 µl, 1,05 mmol, 2,4 equiv.) y amina **4** (100 mg, 0,35 mmol, 1,2 equiv.) en THF seco (4,0 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante

cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema de gradiente de disolventes de DCM/MeOH desde 98/2 hasta 95/5 para proporcionar el compuesto **222** (57 mg, 41 %) en forma de un polvo blanco. R_f (DCM/MeOH 95/5) 0,31. Mp: degradación 190 °C. ^1H RMN (250 MHz, DMSO- d_6) δ 11,84 (s, 1H, NH), 8,70 (brs, 1H, NH), 8,64 (s, 1H, CH), 8,47 (d, J = 4,7 Hz, 1H, NH), 7,60 (dt, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H, CH), 7,54 - 7,42 (m, 2H, 2 x CH), 7,37 - 7,22 (m, 5H, 4 x CH), 7,17 (ddd, J = 8,0, 2,6, 1,1 Hz, 1H, CH), 6,67 - 6,61 (m, 1H, CH), 6,07 - 5,99 (m, 1H, CH), 4,20 (d, J = 3,1 Hz, 2H, CH₂), 3,71 (t, J = 5,6 Hz, 2H, CH₂), 2,76 (d, J = 4,4 Hz, 3H, CH₃), 2,66 (brs, 2H, CH₂), 2,21 (s, 3H, CH₃). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para C₂₇H₂₇N₆O₃ [M+H]⁺: 483,2139, encontrado: 483,2148.

Subfamilia 1.2.

Derivados de 3-metilpirolopirimidina con una hidropiridina sustituida



Compuesto	Procedimiento general	Rendimiento (%)	R ₁	R ₂	R
47a-47b	G	84	CH ₃	H	
48a-48b	G	56	CH ₃	H	
49a-49b	G	71	CH ₃	H	
57	G	54	CH ₃	CH ₃	
58	G	73	CH ₃	CH ₃	
59	G	71	CH ₃	CH ₃	
60	G	49	CH ₃	CH ₃	

6-metil-4-(1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutilsulfonilo)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (43a) y 2-metil-4-(1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutilsulfonilo)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (43b)

Se añadieron DBU (1,96 ml, 13,1 mmol, 1,4 equiv.) y fluoruro de perfluoro-1-butanossulfonilo (1,68 ml, 9,4 mmol) gota a gota a una solución de N-Boc-2-metil-piperidona (2,0 g, 9,4 mmol) en THF anhidro (60 ml) a 0 °C bajo atmósfera de argón. Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La monitorización por CCF al día siguiente se realizó para garantizar la conversión completa (si no se puede añadir DBU completo (0,25 equiv.) y fluoruro de perfluoro-1-butanossulfonilo (0,5 equiv.) cada 1,5 h). La mezcla de reacción se trató luego con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 ml) y se extrajo con Et₂O (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de PE/EtOAc desde 100/0 hasta 95/5 para proporcionar los compuestos **43a-43b** (4,03 g, 87 %) en forma de un aceite incoloro que contenía una mezcla de diastereoisómeros (7/3). R_f (PE/EtOAc 70/30) 0,37. Producto 43a (producto principal) ^1H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 5,72 (m, 1H, CH), 4,78 - 4,57 (m, 1H, CH), 4,32 - 4,15 (m, 1H, CH), 3,08 - 2,89 (m, 1H, CH), 2,67 - 2,48 (m, 1H, CH),

2,26 - 2,13 (m, 1H, CH), 1,47 (s, 9H, 3 x CH₃), 1,23 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H, CH₃). **Producto 43b** ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 5,76 (m, 1H, CH), 4,78 - 4,57 (m, 1H, CH), 4,51 - 4,34 (m, 1H, CH), 3,63 (ddt, $J = 18,8$ Hz, $J = 4,7$ Hz, $J = 2,5$ Hz, 1H, CH), 2,87 - 2,72 (m, 1H, CH), 2,11 - 2,00 (m, 1H, CH), 1,46 (s, 9H, 3 x CH₃), 1,17 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H, CH₃). HRMS (EI-MS): m/z calcd. para C₁₅H₁₉F₉NO₅S [M+H]⁺: 496,0835, encontrado: 496,0835.

6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (44a) y 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (44b)

A una solución de **43a-43b** (5,0 g, 10,0 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se le añadieron bis(pinacolato)diboro (2,9 g, 11,5 mmol, 1,15 equiv.), acetato de potasio (3,5 g, 35,2 mmol, 3,5 equiv.) y dppf (170 mg, 0,3 mmol, 0,03 equiv.). La solución se desgasificó durante 15 min y se añadió Pd(dppf)Cl₂·DCM (245 mg, 0,3 mmol, 0,03 equiv.). La mezcla se calentó luego a 80 °C durante la noche, se enfrió y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente de PE/EtOAc 95/5 para proporcionar los compuestos **44b-44b** (3,77 g, 83 %) en forma de un aceite incoloro que contenía una mezcla de diastereoisómeros (7/3). R_f (PE/EtOAc 90/10) 0,19. **Producto 44a (principal)** ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 6,41 - 6,33 (m, 1H, CH), 4,53 - 4,34 (m, 1H, CH), 4,12 - 3,94 (m, 1H, CH), 2,82 - 2,63 (m, 1H, CH), 2,26 - 2,09 (m, 2H, 2 x CH), 1,44 (s, 9H, 3 x CH₃), 1,25 (s, 12H, 4 x CH₃), 1,17 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H, CH₃). **Producto 44b** ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 6,48 - 6,42 (m, 1H, CH), 4,53 - 4,34 (m, 1H, CH), 4,20 (dt, $J = 20,2$ Hz, $J = 3,8$ Hz, 1H, CH), 3,66 - 3,51 (m, 1H, CH), 2,50 - 2,34 (m, 1H, CH), 2,09 - 1,98 (m, 1H, CH), 1,44 (s, 9H, 3 x CH₃), 1,25 (s, 12H, 4 x CH₃), 1,04 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H, CH₃). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para C₁₇H₃₁BNO₄ [M+H]⁺: 324,2341, encontrado: 324,2342.

6-metil-4-(5-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (45a) y 2-metil-4-(5-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (45b)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **D** usando la bicicleta clorada **2** (0,4 g, 2,4 mmol) y el éster de boronato **44b-44b** (850 mg, 2,6 mmol, 1,1 equiv.) en THF (12 ml). La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 90/10 hasta 70/30 para proporcionar los compuestos **45a-45b** (1,25 g, 80 %) en forma de un sólido blanco que contenía una mezcla de diastereoisómeros (7/3). R_f (PE/EtOAc 70/30) 0,18. Mp: 161 - 163 °C. **Producto 35a (principal)** ¹H RMN (250 MHz, MeOD-*d*₄) δ 8,59 (s, 1H, CH), 7,18 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H, CH), 5,90 - 5,86 (m, 1H, CH), 4,76 - 4,57 (m, 1H, CH), 4,22 (dd, $J = 13,3$ Hz, $J = 4,8$ Hz, 1H, CH), 3,21 - 3,00 (m, 1H, CH), 2,70 - 2,52 (m, 1H, CH), 2,51 - 2,37 (m, 1H, CH), 2,24 (d, $J = 1,1$ Hz, 3H, CH₃), 1,49 (s, 9H, 3 x CH₃), 1,31 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H, CH₃). **Producto 35b** ¹H RMN (250 MHz, MeOD-*d*₄) δ 8,59 (s, 1H, CH), 7,18 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H, CH), 5,95 - 5,90 (m, 1H, CH), 4,76-4,57 (m, 1H, CH), 4,42 (dt, $J = 19,5$ Hz, $J = 3,3$ Hz, 1H, CH), 3,87 - 3,69 (m, 1H, CH), 2,94 - 2,77 (m, 1H, CH), 2,51 - 2,37 (m, 1H, CH), 2,24 (d, $J = 1,1$ Hz, 3H, CH₃), 1,49 (s, 9H, 3 x CH₃), 1,25 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H, CH₃). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para C₁₈H₂₅N₄O₂ [M+H]⁺: 329,1972, encontrado: 329,1972.

Trifluoroacetato de 5-metil-4-(6-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (46a) y trifluoroacetato de 5-metil-4-(2-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (46b)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **F2** usando el compuesto protegido con N-boc **45b-45b** (0,6 g, 1,8 mmol) y TFA (4,9 ml, 63,9 mmol, 35,0 equiv.) en CH₂Cl₂ (50 ml). La reacción se completó después de 1 h. El tratamiento dio los compuestos **46a-46b** (0,44 g, 72 %) en forma de un sólido blanquecino que contenía una mezcla de diastereoisómeros (7/3). Mp: 199 - 201 °C. **Producto 46a (principal)** ¹H RMN (250 MHz, MeOD-*d*₄) δ 8,60 (s, 1H, CH), 7,21 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H, CH), 5,92 - 5,85 (m, 1H, CH), 3,70 - 3,58 (m, 1H, CH), 3,34 - 3,21 (m, 1H, CH), 3,10 - 2,95 (m, 1H, CH), 2,61 - 2,50 (m, 2H, 2 x CH), 2,32 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H, CH₃), 1,31 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH₃). ¹⁹F RMN (235 MHz, MeOD-*d*₄) δ -76,9 (s). **Producto 46b** ¹H NMR (250 MHz, MeOD-*d*₄) δ 8,60 (s, 1H, CH), 7,21 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H, CH), 6,03 - 5,95 (m, 1H, CH), 3,70 - 3,58 (m, 1H, CH), 3,33 - 3,29 (m, 1H, CH), 3,10 - 2,95 (m, 1H, CH), 2,71 - 2,59 (m, 1H, CH), 2,30 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H, CH₃), 2,28 - 2,14 (m, 1H, CH), 1,26 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH₃). ¹⁹F RMN (235 MHz, DMSO-*d*₆) δ -76,9 (s). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para C₁₃H₁₈N₄ [M+H]⁺: 229,1448, encontrado: 229,1447.

Ejemplo 30: *N*-(3-fluorofenil)-6-metil-4-(5-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxamida (47a) y *N*-(3-fluorofenil)-2-metil-4-(5-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxamida (47b)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **G** usando la amina **46a-46b** (70 mg, 0,20 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (5 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 90/10 hasta 70/30 para proporcionar los compuestos **47a-47b** (61 mg, 84 %) en forma de un sólido blanco que contenía una mezcla de diastereoisómeros (7/3). R_f (CH₂Cl₂/acetona 50/50) 0,28. Mp: 154 - 156 °C. **Producto 47a (principal)** ¹H RMN (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 8,62 (s, 1H, CH), 7,32 (dt, $J = 11,6$ Hz, $J = 2,2$ Hz, 1H, CH), 7,29 - 7,22 (m, 2H, 2 x CH), 7,19 (ddd, $J = 8,2$ Hz, $J = 2,1$ Hz, $J = 1,1$ Hz, 1H, CH), 6,73 (tdt, $J = 8,4$ Hz, $J = 2,5$ Hz, $J = 1,1$ Hz, 1H, CH), 6,03 - 5,99 (m, 1H, CH), 4,96 - 4,88 (m, 1H, CH), 4,32 (dd, $J = 13,7$ Hz, $J = 5,4$ Hz, 1H, CH), 3,38 - 3,27 (m, 1H, CH), 2,83 - 2,69 (m, 1H, CH), 2,63 - 2,56 (m, 1H, CH), 2,32 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H, CH₃), 1,42 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H, CH₃). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -115,0 (s). **Producto 47b** ¹H RMN (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 8,63 (s, 1H, CH), 7,32 (dt, $J = 11,6$ Hz, $J =$

2,2 Hz, 1H, CH), 7,29 - 7,22 (m, 2H, 2 x CH), 7,19 (ddd, $J = 8,2$ Hz, $J = 2,1$ Hz, $J = 1,1$ Hz, 1H, CH), 6,73 (tdd, $J = 8,4$ Hz, $J = 2,5$ Hz, $J = 1,1$ Hz, 1H, CH), 6,07 - 6,04 (m, 1H, CH), 4,87 - 4,79 (m, 1H, CH), 4,54 (dt, $J = 19,0$ Hz, $J = 3,7$ Hz, 1H, CH), 4,07 - 3,89 (m, 1H, CH), 3,07 - 2,92 (m, 1H, CH), 2,58 - 2,51 (m, 1H, CH), 2,32 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H, CH₃), 1,36 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H, CH₃). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₄) δ -76,9 (s). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para C₂₀H₂₁FN₅O [M+H]⁺: 366,1725, encontrado: 366,1723.

Ejemplo 31: *N*-(3-clorofenil)-6-metil-4-(5-metil-7*H*-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxamida (48a) y *N*-(3-clorofenil)-2-metil-4-(5-metil-7*H*-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxamida (48 b)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **G** usando la amina **46a-46b** (70 mg, 0,20 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (5 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 90/10 hasta 70/30 para proporcionar los compuestos **48a-48b** (43 mg, 56 %) en forma de un sólido blanco que contenía una mezcla de diastereoisómeros (7/3). R_f (CH₂Cl₂/acetona 50/50) 0,31. Mp: 159 - 161 °C. **Producto 48a (principal)** ¹H RMN (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 8,62 (s, 1H, CH), 7,56 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H, CH), 7,36 - 7,30 (m, 1H, CH), 7,27 - 7,19 (m, 2H, 2 x CH), 7,04 - 6,93 (m, 1H, CH), 6,02 - 5,97 (m, 1H, CH), 4,97 - 4,86 (m, 1H, CH), 4,31 (dd, $J = 13,7$ Hz, $J = 5,3$ Hz, 1H, CH), 3,38 - 3,26 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H, CH), 2,83 - 2,69 (m, 1H, CH), 2,63 - 2,57 (m, 1H, CH), 2,34 - 2,29 (m, 3H, CH₃), 1,42 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H, CH₃). **Producto 48b** ¹H RMN (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 8,63 (s, 1H, CH), 7,56 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H, CH), 7,36 - 7,30 (m, 1H, CH), 7,27 - 7,19 (m, 2H, 2 x CH), 7,04 - 6,93 (m, 1H, CH), 6,08 - 6,03 (m, 1H, CH), 4,85 - 4,77 (m, 1H, CH), 4,54 (dt, $J = 18,9$ Hz, $J = 3,6$ Hz, 1H, CH), 4,03 - 3,91 (m, 1H, CH), 3,05 - 2,94 (m, 1H, CH), 2,57 - 2,50 (m, 1H, CH), 2,34 - 2,29 (m, 3H, CH₃), 1,36 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H, CH₃). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para C₂₀H₂₁ClN₅O [M+H]⁺: 382,1429, encontrado: 382,1426.

Ejemplo 32: *N*-(3-bromofenil)-6-metil-4-(5-metil-7*H*-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxamida (49a) y *N*-(3-bromofenil)-2-metil-4-(5-metil-7*H*-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxamida (49b)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **G** usando la amina **46a-46b** (70 mg, 0,20 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (5 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 90/10 hasta 70/30 para proporcionar los compuestos **49a-49b** (61 mg, 71 %) en forma de un sólido blanco que contenía una mezcla de diastereoisómeros (7/3). R_f (CH₂Cl₂/acetona 50/50) 0,31. Mp: 159 - 161 °C. **Producto 49a (principal)** ¹H RMN (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 8,62 (s, 1H, CH), 7,72 - 7,70 (m, 1H, CH), 7,37 (dt, $J = 7,3$ Hz, $J = 2,1$ Hz, 1H, CH), 7,25 - 7,22 (m, 1H, CH), 7,21 - 7,13 (m, 2H, 2 x CH), 6,03 - 5,99 (m, 1H, CH), 4,96 - 4,88 (m, 1H, CH), 4,31 (dd, $J = 13,7$ Hz, $J = 5,3$ Hz, 1H, CH), 3,38 - 3,26 (m, 1H, CH), 2,82 - 2,69 (m, 1H, CH), 2,64 - 2,51 (m, 1H, CH), 2,32 (d, $J = 1,3$ Hz, 3H, CH₃), 1,42 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H, CH₃). **Producto 49b** ¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 8,63 (s, 1H, CH), 7,72 - 7,70 (m, 1H, CH), 7,37 (dt, $J = 7,3$ Hz, $J = 2,1$ Hz, 1H, CH), 7,25 - 7,22 (m, 1H, CH), 7,21 - 7,13 (m, 2H, 2 x CH), 6,08 - 6,03 (m, 1H, CH), 4,87 - 4,74 (m, 1H, CH), 4,54 (dt, $J = 18,9$ Hz, $J = 3,6$ Hz, 1H, CH), 4,04 - 3,92 (m, 1H, CH), 3,06 - 2,93 (m, 1H, CH), 2,64 - 2,51 (m, 1H, CH), 2,32 (m, 3H, CH₃), 1,36 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H, CH₃). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para C₂₀H₂₁BrN₅O [M+H]⁺: 426,0924, encontrado: 426,0921.

2,6-dimetil-4-oxopiperidin-3,5-dicarboxilato de dimetilo (50)

Se burbujeó gas amoníaco a través de una mezcla de 1,3-acetonodicarboxilato de dimetilo (19,0 g, 109 mmol) y acetaldehído (12,5 ml, 284 mmol, 2,6 equiv.) a -30 °C hasta que el líquido se saturó. La solución se almacenó en el congelador (4 °C) durante 20 h. Tras la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo amarillo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un sistema de gradiente de disolvente de PE/EtOAc desde 100/0 hasta 70/30 para proporcionar el compuesto **50** (14,0 g, 53 %) en forma de un aceite naranja. ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 3,74 - 3,65 (m, 8H, 2 x CH + 2 x OCH₃), 2,97 - 2,91 (m, 2H, 2 x CH), 1,26 - 1,23 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H, CH₃), 1,15 - 1,09 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H, CH₃) (véase el documento WO2015158283, 2015, pág. 172).

Clorhidrato de 2,6-dimetilpiperidin-4-ona (51)

Una solución de **50** (14,0 g, 65 mmol) en una solución acuosa de HCl al 10 % (100 ml) se calentó hasta 110 °C durante 24 h. La solución se enfrió y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar el compuesto **51** (8,5 g, 80 %) en forma de un sólido naranja que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,11 - 9,79 (m, 2H, NH + H⁺), 3,91 - 3,74 (m, 1H, CH), 3,61 - 3,43 (m, 1H, CH), 2,77 - 2,60 (m, 2H, CH₂), 2,48 - 2,35 (m, 2H, CH₂), 1,35 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H, CH₃), 1,30 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H, CH₃). Documento WO2015158283, 2015, págs. 172.

2,6-dimetil-4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (52)

Se añadió Na₂CO₃ (11,0 g, 104 mmol, 2,0 equiv.) en porciones a una solución de **51** (8,5 g, 52 mmol) en 1,4-dioxano (70 ml) y H₂O (70 ml). A continuación, se añadió Boc₂O (22,7 g, 104 mmol, 2,0 equiv.) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El disolvente se retiró a presión reducida y la solución acuosa resultante se extrajo con Et₂O (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía en

columna sobre gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de PE/EtOAc desde 97/3 hasta 80/20 para proporcionar el compuesto **122 52** (2,5 g, 21 %) en forma de un sólido blanquecino que contenía una mezcla de diastereoisómeros (Trans/Cis, 9/1). Isómero principal (trans) 52: ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ 4,44 - 4,23 (m, 2H, 2 x CH), 2,83 (dd, $J = 17,8$ Hz, $J = 6,4$ Hz, 2H, 2 x CH), 2,35 (dd, $J = 17,8$ Hz, $J = 1,9$ Hz, 2H, 2 x CH), 1,48 (s, 9H, 3 x CH_3), 1,23 (dd, $J = 6,8$ Hz, $J = 0,7$ Hz, 6H, 2 x CH_3). Documento WO2015158283, 2015, págs. 172.

2,6-dimetil-4-((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-3,6-dihidropiridina-1 (2 H) -carboxilato de *terc*-butilo (53)

Se añadió gota a gota una solución 1 M de NaHMDS en THF (5,7 ml, 5,72 mmol, 1,3 equiv.) a una solución de **52** (1,0 g, 4,40 mmol) en THF anhidro (25 ml) a -78°C en argón. La solución se agitó a esta temperatura durante 1 h y después se añadió lentamente una solución de *N*-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (1,89 g, 5,28 mmol, 1,2 equiv.) en THF (12 ml). La mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 2,5 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se suspendió en Et_2O (40 ml) y se lavó con agua fría (2 x 10 ml). Las fases de éter se secaron con MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un sistema disolvente de PE/EtOAc 99/1 para proporcionar el compuesto **53** (0,98 g, 62 %) en forma de un sólido blanquecino que contenía el producto trans como una mezcla enantiomérica. ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ 5,82 - 5,77 (m, 1H, CH), 4,42 - 4,27 (m, 2H, 2 x CH), 2,91 - 2,77 (m, 1H, CH), 2,17 (dd, $J = 16,5$ Hz, $J = 2,8$ Hz, 1H, CH), 1,48 (s, 9H, 3 x CH_3), 1,36 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H, CH_3), 1,25 - 1,21 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H, CH_3). Heterocycles, 1996, 43, 10, 2131-2138.

2,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2 H)-carboxilato de *terc*-butilo (54)

A una solución de **53** (1,0 g, 2,78 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se le añadieron bis(pinacolato)diboro (0,78 g, 3,06 mmol, 1,1 equiv.), acetato de potasio (0,82 g, 8,34 mmol, 3,0 equiv.) y dppf (46 mg, 0,08 mmol, 0,03 equiv.). La solución se degasificó durante 15 min y se añadió $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (68 mg, 0,08 mmol, 0,03 equiv.). La mezcla se calentó luego hasta 80°C durante 12 h, se enfrió y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un sistema disolvente de PE/EtOAc des 95/5 hasta 70/30 para proporcionar el compuesto **54** (0,72 g, 77 %) en forma de un sólido blanco que contenía el producto trans como una mezcla enantiomérica. ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ 6,55 (dd, $J = 5,0$ Hz, $J = 2,9$ Hz, 1H CH), 4,25 - 4,03 (m, 2H, 2 x CH), 2,41 - 2,27 (m, 1H, CH), 2,14 (ddd, $J = 16,0$ Hz, $J = 2,4$ Hz, $J = 0,9$ Hz, 1H, CH), 1,44 (s, 9H, 3 x CH_3), 1,26 - 1,21 (m, 15H, 5x CH_3), 1,02 (dd, $J = 6,5$ Hz, $J = 0,6$ Hz, 3H, CH_3). Documento WO2008016534, 2008, pág. 133.

2,6-dimetil-4-(5-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (55)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **D** usando la bicicleta clorada **2** (0,30 g, 1,80 mmol) y el éster de pinacol del ácido borónico **54** (0,67 g, 1,98 mmol, 1,1 equiv.) en THF (9 ml). La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH_2Cl_2 /acetona desde 100/0 hasta 70/30 para proporcionar el compuesto **55** (0,43 g, 70 %) en forma de un sólido beige que contenía el producto trans en forma de una mezcla enantiomérica. R_f (CH_2Cl_2 /acetona 80/20) 0,26. Mp: degradación 119°C . ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,81 (brs, 1H, NH), 8,81 (s, 1H, CH), 7,19 - 6,97 (m, 1H, CH), 6,17 (dd, $J = 5,2$ Hz, $J = 2,8$ Hz, 1H, CH), 4,51 - 4,40 (m, 2H, 2 x CH), 3,06 - 2,95 (m, 1H, CH), 2,67 (dd, $J = 15,9$ Hz, $J = 2,4$ Hz, 1H, CH), 2,35 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H, CH_3), 1,52 (s, 9H, 3x CH_3), 1,43 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H, CH_3), 1,28 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H, CH_3). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 343,2129, encontrado: 343,2128.

Trifluoroacetato de 4-(2,6-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-5-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (56)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **F1** usando el compuesto protegido con *N*-Boc **55** (0,4 g, 1,17 mmol) en CH_2Cl_2 (32 ml). La reacción se completó después de 1 h. El tratamiento dio el compuesto **56** (0,31 g, 74 %) en forma de un sólido amarillo claro que contenía el producto trans en forma de una mezcla enantiomérica. Mp: degradación 136°C . ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,80 (brs, 1H, NH), 8,60 (s, 1H, CH), 7,29 (s, 1H, CH), 5,93 (s, 1H, CH), 3,74 (s, 1H, CH), 3,63 (s, 2H, NH + H^+), 3,22 (s, 1H, CH), 2,60 - 2,53 (m, 1H, CH), 2,29 - 2,19 (m, 4H, CH + CH_3), 1,23 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H, CH_3), 1,16 (d, $J = 5,6$ Hz, 3H, CH_3). ^{19}F RMN (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -73,5 (s). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_4$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 243,1604, encontrado: 243,1603.

Ejemplo 33: *N*-(3-fluorofenil)-2,6-dimetil-4-(5-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxamida (57)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **G** usando la amina **56** (60 mg, 0,25 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (4 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH_2Cl_2 /acetona desde 80/20 hasta 30/70 para proporcionar el compuesto **57** (51 mg, 54 %) en forma de un sólido blanco que contenía el producto trans en forma de una mezcla enantiomérica. R_f (CH_2Cl_2 /acetona 80/20) 0,11. Mp: $210 - 212^\circ\text{C}$. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,84 (brs, 1H, NH), 8,87 (brs, 1H, NH), 8,67 (s, 1H, CH), 7,48 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H, CH), 7,34 (s, 1H, CH), 7,32 - 7,24 (m, 2H, 2 x CH), 6,75 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H, CH), 6,24 - 6,12 (m, 1H, CH), 4,60 - 4,55 (m, 1H, CH), 4,55 - 4,48 (m, 1H, CH), 2,95 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H, CH), 2,72 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H, CH), 2,29 (s, 3H, CH_3), 1,37 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H, CH_3), 1,19 (d, $J = 6,3$ Hz,

3H, CH₃). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-d₆) δ - 112,9 (s). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para C₂₁H₂₃FN₅O [M+H]⁺: 380,1881, encontrado: 380,1880.

Ejemplo 34: *N*-(3-clorofenil)-2,6-dimetil-4-(5-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxamida (58)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **G** usando la amina **56** (60 mg, 0,25 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (4 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 80/20 hasta 30/70 para proporcionar el compuesto **58** (72 mg, 73 %) en forma de un sólido blanco que contenía el producto trans en forma de una mezcla enantiomérica. *R*_f (CH₂Cl₂/acetona 80/20) 0,10. Mp: 240 - 242 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,84 (brs, 1H, NH), 8,84 (brs, 1H, NH), 8,67 (s, 1H, CH), 7,70 (s, 1H, CH), 7,44 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, CH), 7,34 (s, 1H, CH), 7,27 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H, CH), 6,99 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, CH), 6,23 - 6,10 (m, 1H, CH), 4,61 - 4,55 (m, 1H, CH), 4,55 - 4,49 (m, 1H, CH), 2,95 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H, CH), 2,72 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H, CH), 2,29 (s, 3H, CH₃), 1,37 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H, CH₃), 1,19 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H, CH₃). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para C₂₁H₂₃ClN₅O [M+H]⁺: 396,1586, encontrado: 396,1585.

Ejemplo 35: *N*-(3-bromofenil)-2,6-dimetil-4-(5-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxamida (59)

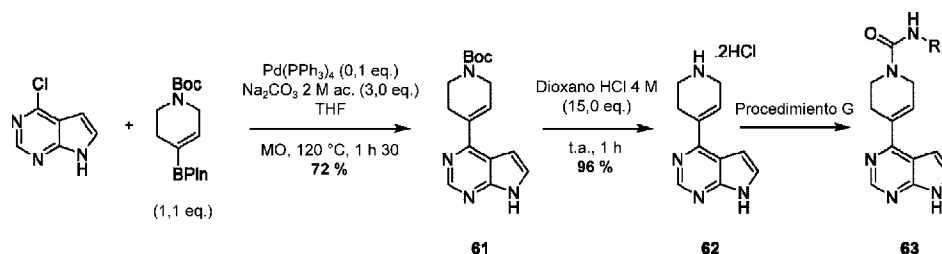
La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **G** usando la amina **56** (60 mg, 0,25 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (4 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 80/20 hasta 30/70 para proporcionar el compuesto **59** (77 mg, 71 %) en forma de un sólido blanco que contenía el producto trans en forma de una mezcla enantiomérica. *R*_f (CH₂Cl₂/acetona 80/20) 0,11. Mp: 238 - 240 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,84 (brs, 1H, NH), 8,83 (brs, 1H, NH), 8,67 (s, 1H, CH), 7,84 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H, CH), 7,49 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, CH), 7,33 (s, 1H, CH), 7,21 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H, CH), 7,12 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, CH), 6,22 - 6,11 (m, 1H, CH), 4,64 - 4,47 (m, 2H, 2 x CH), 3,00 - 2,88 (m, 1H, CH), 2,72 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H, CH), 2,29 (s, 3H, CH₃), 1,36 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H, CH₃), 1,19 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H, CH₃). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para C₂₁H₂₃BrN₅O [M+H]⁺: 440,1080, encontrado: 440,1081.

Ejemplo 36: 2,6-dimetil-4-(5-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(3-fenoxifenil)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxamida (60)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **G** usando la amina **56** (60 mg, 0,25 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (4 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 80/20 hasta 30/70 para proporcionar el compuesto **60** (56 mg, 49 %) en forma de un sólido blanco que contenía el producto trans en forma de una mezcla enantiomérica. *R*_f (CH₂Cl₂/acetona 80/20) 0,15. Mp: 212 - 214 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,84 (brs, 1H, NH), 8,76 (brs, 1H, NH), 8,66 (s, 1H, CH), 7,47 - 7,22 (m, 6H, 6xCH), 7,13 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H, CH), 7,02 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H, 2 x CH), 6,60 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, CH), 6,15 (s, 1H, CH), 4,62 - 4,52 (m, 1H, CH), 4,52 - 4,44 (m, 1H, CH), 2,92 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H, CH), 2,69 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H, CH), 2,28 (s, 3H, CH₃), 1,34 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H, CH₃), 1,17 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H, CH₃). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para C₂₇H₂₈N₅O₂ [M+H]⁺: 454,2238, encontrado: 454,2238.

Familia 2.

Derivados de pirolpirimidina no sustituidos con una hidropiridina.



Compuesto	Procedimiento general	Rendimiento (%)	R
63	G	71	

4-(7*H*-Pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (61)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **D** usando 4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (0,60 g, 3,91 mmol) y éster de pinacol del ácido *N*-Boc-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-borónico (1,3 g, 4,30 mmol, 1,1

equiv.) en THF (10 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 90/10 hasta 50/50. Para eliminar las impurezas finales, el producto se precipitó en una mezcla de acetona/pentano para proporcionar el compuesto **61** (0,85 g, 72 %) en forma de un sólido amarillo pálido. *R_f* (CH₂Cl₂/acetona 70/30) 0,43. Mp: 159 - 161 °C. ¹H RMN (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 8,64 (s, 1H, CH), 7,42 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H, CH), 6,77 - 6,73 (m, 1H, CH), 6,72 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H, CH), 4,21 - 4,15 (m, 2H, CH₂), 3,66 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H, CH₂), 2,78 - 2,71 (m, 2H, CH₂), 1,49 (s, 9H, 3 x CH₃). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₁₆H₂₁N₄O₂ [M+H]⁺: 301,1659, encontrado: 301,1659.

Diclorhidrato de 4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (**62**)

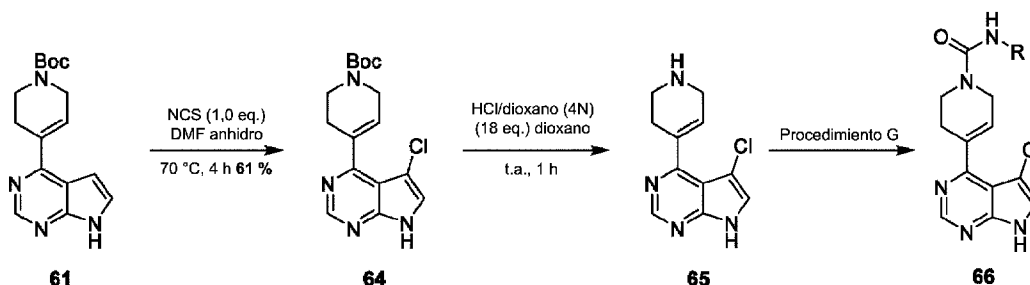
La reacción se llevó a cabo tal como se describe en el procedimiento general **J** con el compuesto protegido con *N*-Boc **61** (100 mg, 0,28 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Tras completarse, se añadió Et₂O (20 ml) y el precipitado resultante se filtró y se lavó con Et₂O (3 x 10 ml) para proporcionar el compuesto **62** (87 mg, 96 %) en forma de un sólido marrón claro. Mp: degradación > 260 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,91 (brs, 1H, NH), 9,63 (brs, 2H, NH + H⁺), 8,98 - 8,82 (m, 1H, CH), 7,93 - 7,76 (s, 1H, CH), 7,07 - 6,91 (m, 2H, 2 x CH), 4,57 - 4,08 (m, 1H, H⁺), 3,96 - 3,86 (s, 2H, CH₂), 3,44 - 3,26 (s, 2H, CH₂), 3,12 - 2,87 (s, 2H, CH₂). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₁₁H₁₃N₄ [M+H]⁺: 201,1135, encontrado: 201,1135.

Ejemplo 37: *N*-(3-clorofenil)-4-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,6-dihidro-piridin-1 (2*H*)-carboxamida (**63**)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **G** usando la amina **62** (70 mg, 0,26 mmol). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 100/0 hasta 50/50 para proporcionar el compuesto **63** (64 mg, 71 %) en forma de un sólido blanco. *R_f* (CH₂Cl₂/acetona 50/50) 0,29. Mp: degradación 122 °C. ¹H RMN (250 MHz, MeOD-*d*₄) δ 8,68 (s, 1H, CH), 7,57 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H, CH), 7,48 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H, CH), 7,33 (ddd, *J* = 8,2 Hz, *J* = 2,0 Hz, *J* = 1,2 Hz, 1H, CH), 7,24 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H, CH), 7,01 (ddd, *J* = 7,7 Hz, *J* = 2,1 Hz, *J* = 1,2 Hz, 1H, CH), 6,90 - 6,83 (m, 1H, CH), 6,82 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H, CH), 4,41 - 4,28 (m, 2H, CH₂), 3,82 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H, CH₂), 2,96 - 2,82 (m, 2H, CH₂). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₁₈H₁₇ClN₅O [M+H]⁺: 354,1116, encontrado: 354,1114.

Familia 3.

Derivados de 3-cloropirrolpirimidina con hidropiridina.



Compuesto	Procedimiento general	Rendimiento (%)	R
66	H	70	

4-(5-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**64**)

Se añadió *N*-clorosuccinimida (222 mg, 1,66 mmol, 1,0 equiv.) a una solución de **61** (500 mg, 1,66 mmol) en DMF anhidra (0,047 M). La mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C y se agitó durante 4 h hasta su finalización (monitoreación por CCF). Tras enfriar, se vertió en agua y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (4 x 200 ml) y una solución saturada de tiosulfato de sodio, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 100/0 hasta 60/40 para proporcionar el compuesto **64** (340 mg, 61 %) en forma de un sólido blanco. *R_f* (CH₂Cl₂/acetona 70/30) 0,41. Mp: degradación 189 °C. ¹H RMN (250 MHz, MeOD-*d*₄) δ 8,69 (s, 1H, CH), 7,51 (s, 1H, CH), 6,11 (s, 1H, CH), 4,17 (q, *J* = 2,8 Hz, 2H, CH₂), 3,71 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H, CH₂), 2,66 (m, 2H, CH₂), 1,50 (s, 9H, CH₃). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₁₆H₂₀ClN₄O₂ [M+H]⁺: 335,1269, encontrado: 335,1272.

5-cloro-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (**65**)

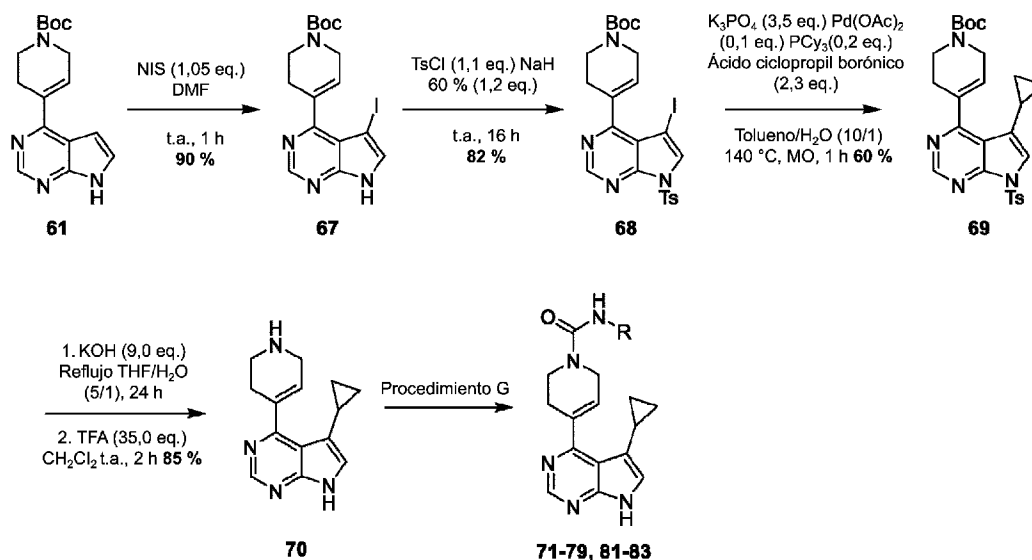
La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **J** usando **64** (250 mg, 0,75 mmol). El producto deseado **65** (195 mg, 85 %) se obtuvo en forma de un sólido blanco. R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 80/20) 0,03. Mp: degradación > 266 °C. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,07 (s, 1H, NH), 9,70 (s, 2H, NH_2 (sel)), 8,88 (s, 1H, CH), 7,95 (s, 1H, CH), 6,27 (s, 1H, CH), 3,86 (s, 2H, CH_2), 3,42 - 3,21 (s, 2H, CH_2), 2,88 (s, 2H, CH_2). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClN}_4[\text{M}+\text{H}]^+$: 235,0745, encontrado: 235,0743.

Ejemplo 38: *N,N*-dimetilcarbamato de [3-[[4-(5-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carbonil]amino]fenilo (**66**)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **H** usando dimetilcarbamato de 3-aminofenilo (24 mg, 0,14 mmol) y **65** (50 mg, 0,16 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH_2Cl_2 /acetona desde 10/0 hasta 60/40 para proporcionar el compuesto **66** (42 mg, 70 %) en forma de un sólido blanco. R_f (CH_2Cl_2 /acetona 50/50) 0,25. Mp: degradación 132 °C. ^1H RMN (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,53 (s, 1H, NH), 8,77 (s, 1H, CH), 8,69 (s, 1H, NH), 7,79 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H, CH), 7,42 - 7,28 (m, 2H, 2 x CH), 7,22 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H, CH), 6,69 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, CH), 6,22 (s, 1H, CH), 4,25 (s, 2H, CH_2), 3,73 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H, CH_2), 3,03 (s, 3H, NCH_3), 2,90 (s, 3H, NCH_3), 2,71 (s, 2H, CH_2). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClN}_6\text{O}_3[\text{M}+\text{H}]^+$: 441,1436, encontrado: 441,1436.

Familia 4.

Derivados de 3-ciclopropilpirrolopirimidina con una hidropiridina no sustituida.



Compuesto	Procedimiento general	Rendimiento (%)	R
71	G	56	
72	G	67	
73	G	50	
74	H	48	
75	H	64	

Compuesto	Procedimiento general	Rendimiento (%)	R
76	H	58	
77	H	67	
78	H	67	
79	G	58	
81	H	70	
82	H	53	
83	H	60	

4-(5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-yl)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (67)

A una solución de **14 61** (1,40 g, 4,66 mmol) en DMF anhidra (25 ml) en una atmósfera de argón se le añadió NIS (1,10 g, 4,89 mmol, 1,05 equiv.) a 0 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 20 minutos y se dejó calentar a temperatura ambiente. La solución se vertió en hielo (50 g) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaCl (4 x 50 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se disolvió en un mínimo de acetona, se precipitó con pentano y se filtró para proporcionar el compuesto **67** (1,79 g, 90 %) en forma de un sólido marrón claro. *R_f* (CH₂Cl₂/acetona 70/30) 0,16. Mp: 151 - 153 °C. ¹H RMN (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 8,67 (s, 1H, CH), 7,61 (s, 1H, CH), 6,02 - 5,92 (m, 1H, CH), 4,25 - 4,14 (m, 2H, CH₂), 3,73 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H, CH₂), 2,62 - 2,52 (m, 2H, CH₂), 1,49 (s, 9H, 3 x CH₃). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₁₆H₂₀IN₄O₂ [M+H]⁺: 427,0625, encontrado: 427,0626.

4-(5-yodo-7-tosil-7-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-yl)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (68)

Se añadió NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral, 0,18 g, 4,50 mmol, 1,2 equiv.) a una solución del derivado de yoduro **67** (1,60 g, 3,75 mmol) en THF anhidro (35 ml) en una atmósfera de argón a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 30 minutos antes de la adición de cloruro de *p*-toluenosulfonilo (0,79 g, 4,13 mmol, 1,1 equiv.). La agitación se continuó durante la noche. Una vez completada, la reacción se interrumpió con H₂O (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaCl (100 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema de gradiente de disolventes de PE/EtOAc desde 100/0 hasta 50/50 para proporcionar el compuesto **68** (1,78 g, 82 %) en forma de un sólido blanco. *R_f* (CH₂Cl₂/acetona 70/30) 0,91. Mp: 183 - 185 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,91 (s, 1H, CH), 8,21 (s, 1H, CH), 8,07 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, 2 x CH), 7,47 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H, 2 x CH), 6,11 - 5,96 (m, 1H, CH), 4,16 - 4,02 (m, 2H, CH₂), 3,58 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H, CH₂), 2,55 - 2,48 (m, 2H, CH₂), 2,36 (s, 3H, CH₃), 1,43 (s, 9H, 3 x CH₃). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₂₃H₂₆IN₄O₄S [M+H]⁺: 581,0714, encontrado: 581,0712.

4-(5-ciclopropil-7-tosil-7-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-yl)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (69)

Se cargó un vial de microondas con una barra de agitación magnética, compuesto **68** (0,70 g, 1,21 mmol), ácido ciclopropilborónico (0,26 g, 3,05 mmol, 2,5 equiv.), K₃PO₄ (0,90 g, 4,24 mmol, 3,5 equiv.), P(Cy)₃ (68 mg, 0,24 mmol, 0,2 equiv.), tolueno (15 ml) y H₂O (1,5 ml). La solución se desgasificó con argón durante 15 minutos con agitación. Se añadió Pd(OAc)₂ (27 mg, 0,12 mmol, 0,1 equiv.) a la solución, el tubo se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se calentó bajo irradiación de microondas a 140 °C durante 1 h. Tras enfriar, se añadió nuevamente ácido ciclopropilborónico (0,10 g, 1,21 mmol, 1,0 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos bajo irradiación de microondas a 140 °C. Una vez completado, se añadió H₂O (30 ml) y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaCl (50 ml), se secaron sobre

MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 100/0 hasta 60/40 para proporcionar el compuesto **69** (0,36 g, 60 %) en forma de un sólido beige. R_f (CH₂Cl₂/acetona 70/30) 0,90. Mp: degradación 90 °C. ¹H RMN (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 8,77 (s, 1H, CH), 8,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, 2 x CH), 7,55 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H, CH), 7,37 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, 2 x CH), 6,20 - 6,05 (m, 1H, CH), 4,18 - 4,06 (m, 2H, CH₂), 3,68 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H, CH₂), 2,65 - 2,57 (m, 2H, CH₂), 2,37 (s, 3H, CH₃), 1,85 - 1,75 (m, 1H, CH), 1,48 (s, 9H, 3 x CH₃), 0,99 - 0,83 (m, 2H, CH₂), 0,72 - 0,61 (m, 2H, CH₂). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₂₆H₃₁N₄O₄S [M+H]⁺: 495,2061, encontrado: 495,2058.

5-ciclopropil-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (70)

A una solución de **69** (0,30 g, 0,61 mmol) en THF/H₂O (12 ml, 5:1) se le añadió KOH (0,31 g, 5,46 mmol, 9,0 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 h. Tras enfriar, la solución se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaCl (30 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se suspendió en CH₂Cl₂ (20 ml), la solución se enfrió hasta 0 °C y se le añadió TFA (1,6 ml, 21,35 mmol, 35,0 equiv.). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El exceso de TFA se retiró a presión reducida. El residuo se suspendió en CH₂Cl₂ (10 ml) y se añadió una solución acuosa 2 M de NaOH (3 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos y se extrajo con CH₂Cl₂ (30 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar **70** (125 mg, 85 %) en forma de un sólido blanco. Mp: 184 - 186 °C. ¹H RMN (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 8,60 (s, 1H, CH), 7,13 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H, CH), 6,25 - 6,15 (m, 1H, CH), 3,58 - 3,51 (m, 2H, CH₂), 3,14 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H, CH₂), 2,68 - 2,58 (m, 2H, CH₂), 1,99 - 1,86 (m, 1H, CH), 0,94 - 0,84 (m, 2H, CH₂), 0,66 - 0,57 (m, 2H, CH₂). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₁₄H₁₇N₄ [M+H]⁺: 241,1448, encontrado: 241,1447.

Ejemplo 39: 4-(5-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(3-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxamida (71)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **G** usando la amina **70** (50 mg, 0,21 mmol) en e isocianato de 3-fluorofenilo (26 µl, 0,23 mmol, 1,1 equiv.) CH₂Cl₂ anhidro (5 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 90/10 hasta 30/70 para proporcionar el compuesto **71** (44 mg, 56 %) en forma de un sólido blanco. R_f (CH₂Cl₂/acetona 50/50) 0,28. Mp: 149 - 151 °C. ¹H RMN (250 MHz, MeOD-*d*₄) δ 8,63 (s, 1H, CH), 7,41 - 7,12 (m, 4H, 4 x CH), 6,81 - 6,67 (m, 1H, CH), 6,29 - 6,17 (m, 1H, CH), 4,36 - 4,21 (m, 2H, CH₂), 3,85 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H, CH₂), 2,86 - 2,70 (m, 2H, CH₂), 1,95 - 1,77 (m, 1H, CH), 0,99 - 0,77 (m, 2H, CH₂), 0,67 - 0,51 (m, 2H, CH₂). ¹⁹F RMN (235 MHz, MeOD-*d*₄) δ -114,87 - -115,04 (m). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₂₁H₂₁FN₅O [M+H]⁺: 378,1725, encontrado: 378,1724.

Ejemplo 40: *N*-(3-clorofenil)-4-(5-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxamida (72)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **G** usando la amina **70** (50 mg, 0,21 mmol) en e isocianato de 3-clorofenilo (28 µl, 0,23 mmol, 1,1 equiv.) CH₂Cl₂ anhidro (5 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 90/10 hasta 30/70 para proporcionar el compuesto **72** (55 mg, 67 %) en forma de un sólido blanco. R_f (CH₂Cl₂/acetona 50/50) 0,28. Mp: 174 - 176 °C. ¹H RMN (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 8,63 (s, 1H, CH), 7,55 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H, CH), 7,31 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, CH), 7,24 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H, CH), 7,16 (s, 1H, CH), 7,01 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H, CH), 6,25 - 6,19 (m, 1H, CH), 4,36 - 4,23 (m, 2H, CH₂), 3,85 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H, CH₂), 2,84 - 2,71 (m, 2H, CH₂), 1,93 - 1,77 (m, 1H, CH), 0,90 - 0,83 (m, 2H, CH₂), 0,64 - 0,57 (m, 2H, CH₂). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₂₁H₂₁ClN₅O [M+H]⁺: 394,1429, encontrado: 394,1426.

Ejemplo 41: *N*-(3-bromofenil)-4-(5-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxamida (73)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **G** usando la amina **70** (50 mg, 0,21 mmol) en e isocianato de 3-bromofenilo (29 µl, 0,23 mmol, 1,1 equiv.) CH₂Cl₂ anhidro (5 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 90/10 hasta 30/70 para proporcionar el compuesto **73** (46 mg, 50 %) en forma de un sólido blanco. R_f (CH₂Cl₂/acetona 50/50) 0,28. Mp: 179 - 181 °C. ¹H RMN (250 MHz, MeOD-*d*₄) δ 8,63 (s, 1H, CH), 7,74 - 7,66 (m, 1H, CH), 7,40 - 7,32 (m, 1H, CH), 7,23 - 7,11 (m, 3H, CH + 2 x CH), 6,25 - 6,19 (m, 1H, CH), 4,34 - 4,23 (m, 2H, CH₂), 3,85 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H, CH₂), 2,85 - 2,70 (m, 2H, CH₂), 1,95 - 1,78 (m, 1H, CH), 0,94 - 0,78 (m, 2H, CH₂), 0,67 - 0,54 (m, 2H, CH₂). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₂₁H₂₁BrN₅O [M+H]⁺: 438,0924, encontrado: 438,0922.

Ejemplo 42: 4-(5-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-il)-*N*-(3-fenilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxamida (74)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **H** con 1,1'-bifenil]-3-amina (31 µl, 0,25 mmol) y amina **70.HCl** (37 mg, 0,12 mmol, 1,2 equiv.) en THF anhidro (4 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 100/0 hasta 40/60 para dar el compuesto **74** deseado (25 mg, 48 %) en forma de un sólido amarillo. R_f (CH₂Cl₂/acetona 40/60) 0,3. Mp: degradación 145 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,86 (s, 1H, NH), 8,73 - 8,57 (m, 2H, NH + CH),

7,82 (s, 1H, CH), 7,62 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H, 2 x CH), 7,54 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, CH), 7,47 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, 2 x CH), 7,35 (q, $J = 7,8$ Hz, 2H, 2 x CH), 7,27 - 7,22 (m, 2H, 2 x CH), 6,29 (s, 1H, CH), 4,25 (s, 2H, CH₂), 3,77 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H, CH₂), 2,72 (s, 2H, CH₂), 1,90 - 1,78 (m, 1H, CH), 0,85 - 0,78 (m, 2H, CH₂), 0,64 - 0,57 (m, 2H, CH₂). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para C₂₇H₂₆N₅O[M+H]⁺: 436,2132, encontrado: 436,2130.

5

Ejemplo 43: *N,N*-dimetilcarbamato de [3-[[4-(5-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carbonil]amino]fenilo (75)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **H** con dimetilcarbamato de 3-aminofenilo (18 mg, 0,10 mmol) y amina **70.HCl** (38 mg, 0,12 mmol, 1,2 equiv.) en THF anhidro (4 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 100/0 hasta 25/75 para dar el compuesto **75** deseado (35 mg, 64 %) en forma de un sólido blanco. R_f (CH₂Cl₂/acetona 20/80) 0,28. Mp: degradación 132 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,83 (s, 1H, NH), 8,67 (s, 1H, CH), 8,64 (s, 1H, NH), 7,35 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H, CH), 7,31 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H, CH), 7,28 - 7,19 (m, 2H, 2 x CH), 6,71 - 6,66 (m, 1H, CH), 6,27 (s, 1H, CH), 4,24 - 4,19 (m, 2H, CH₂), 3,74 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H, CH₂), 3,03 (s, 3H, NCH₃), 2,90 (s, 3H, NCH₃), 2,73 - 2,64 (m, 2H, CH₂), 1,88 - 1,77 (m, 1H, CH), 0,84 - 0,76 (m, 2H, CH₂), 0,63 - 0,52 (m, 2H, CH₂). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para C₂₄H₂₇N₆O₃ [M+H]⁺: 447,2139, encontrado: 447,2137.

15

Ejemplo 44: 4-(5-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-[3-(2-metoxifenil)fenil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxamida (76)

20

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **H** con 2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-amina (25 mg, 0,12 mmol) y amina **70.HCl** (48 mg, 0,15 mmol, 1,2 equiv.) en THF anhidro (4 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 100/0 hasta 30/70 para dar el compuesto **76** deseado (35 mg, 58 %) en forma de un sólido blanco. R_f (CH₂Cl₂/acetona 30/70) 0,43. Mp: degradación 140 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,95 (s, 1H, NH), 8,68 (s, 1H, CH), 8,61 (s, 1H, NH), 7,59 (s, 1H, CH), 7,48 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H, CH), 7,33 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H, CH), 7,31 - 7,21 (m, 3H, 3xCH), 7,10 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, CH), 7,08 - 6,98 (m, 2H, 2 x CH), 6,30 (s, 1H, CH), 4,24 (s, 2H, CH₂), 3,76 (s, 5H, OCH₃ + CH₂), 2,71 (s, 2H, CH₂), 1,84 (m, 1H, CH), 0,85 - 0,78 (m, 2H, CH₂), 0,64 - 0,57 (m, 2H, CH₂). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para C₂₈H₂₈N₅O₂ [M+H]⁺: 466,2238, encontrado: 466,2234.

25

30

Ejemplo 45: 4-(5-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-[3-(3-metoxifenil)fenil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxamida (77)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **H** con 3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-amina (25 mg, 0,12 mmol) y amina **70.HCl** (48 mg, 0,15 mmol, 1,2 equiv.) en THF anhidro (4 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 100/0 hasta 40/60 para dar el compuesto **77** deseado (40 mg, 67 %) en forma de un sólido blanco. R_f (CH₂Cl₂/acetona 30/70) 0,67. Mp: degradación 199 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,86 (s, 1H, NH), 8,66 (s, 2H, NH + CH), 7,80 (s, 1H, CH), 7,55 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, CH), 7,38 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H, CH), 7,33 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H, CH), 7,29 - 7,22 (m, 2H, 2 x CH), 7,18 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H, CH), 7,16 - 7,11 (m, 1H, CH), 6,94 (dd, $J = 8,2$, 2,6 Hz, 1H, CH), 6,29 (s, 1H, CH), 4,30 - 4,20 (m, 2H, CH₂), 3,82 (s, 3H, OCH₃), 3,77 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H, CH₂), 2,72 (s, 2H, CH₂), 1,91 - 1,78 (m, 1H, CH), 0,86 - 0,76 (m, 2H, CH₂), 0,65 - 0,52 (m, 2H, CH₂). HRMS (EI-MS): m/z calcd. para C₂₈H₂₈N₅O₂ [M+H]⁺: 466,2238, encontrado: 466,2235.

40

45

Ejemplo 46: 4-(5-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-[3-(4-metoxifenil)fenil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxamida (78)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **H** con 4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-amina (25 mg, 0,12 mmol) y amina **70.HCl** (48 mg, 0,15 mmol, 1,2 equiv.) en THF anhidro (4 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 100/0 hasta 40/60 para dar el compuesto **78** deseado (40 mg, 67 %) en forma de un sólido beige claro. R_f (CH₂Cl₂/acetona 30/70) 0,4. Mp: degradación 149 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,89 (s, 1H, NH), 8,67 (s, 1H, CH), 8,64 (s, 1H, NH), 7,77 (s, 1H, CH), 7,55 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, 2 x CH), 7,48 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, CH), 7,33 - 7,24 (m, 2H, 2 x CH), 7,19 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, CH), 7,03 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, 2 x CH), 6,30 (s, 1H, CH), 4,31 - 4,19 (m, 2H, CH₂), 3,84 - 3,71 (m, 5H, OCH₃ + CH₂), 2,72 (s, 2H, CH₂), 1,90 - 1,78 (m, 1H, CH), 0,82 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H, CH₂), 0,61 (d, $J = 4,2$ Hz, 2H, CH₂). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para C₂₈H₂₈N₅O₂ [M+H]⁺: 466,2238, encontrado: 466,2234.

55

Ejemplo 47: 4-(5-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(3-fenoxifenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxamida (79)

60

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **G** con la amina **70.HCl** (48 mg, 0,15 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 80/20 hasta 70/30 para dar el compuesto **79** deseado (35 mg, 58 %) en forma de un sólido blanco. R_f (CH₂Cl₂/acetona 30/70) 0,52. Mp: degradación 124 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,89 (s, 1H, NH), 8,66 (s, 2H, CH + NH), 7,39 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H, 2 x CH), 7,33 - 7,20 (m, 4H,

65

4xCH), 7,13 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H, CH), 7,01 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H, 2 x CH), 6,64 - 6,57 (m, 1H, CH), 6,26 (s, 1H, CH), 4,22 - 4,17 (m, 2H, CH₂), 3,72 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H, CH₂), 2,68 (m, 2H, CH₂), 1,87 - 1,74 (m, 1H, CH), 0,85 - 0,72 (m, 2H, CH₂), 0,64 - 0,53 (m, 2H, CH₂). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para C₂₇H₂₆N₅O₂ [M+H]⁺: 452,2081, encontrado: 452,2076.

5 3-(1*H*-pirrol-1-il)anilina (80)

Un vial de microondas secado al horno se cargó con una barra de agitación magnética, CuI (29 mg, 0,15 mmol, 0,05 equiv.), K₃PO₄ (1,33 g, 6,26 mmol, 2,1 equiv.) y 1,10-fenantrolina (107 mg, 0,60 mmol, 0,2 equiv.). A continuación, se evacuó el tubo y se rellenó con argón. La secuencia de evacuación/relleno se repitió dos veces adicionales. Bajo un contraflujo de argón, se añadieron mediante jeringa 3-yodoanilina (0,43 ml, 3,58 mmol, 1,2 equiv.), pirrol (0,21 ml, 2,98 mmol) y 1,4-dioxano desgasificado (1,5 ml). El tubo se colocó en un baño de aceite precalentado a 110 °C y la solución se agitó vigorosamente durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (2-3 ml), se filtró a través de un tapón de Celite y se eluyó con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un sistema de gradiente de disolventes de PE/EtOAc desde 90/10 hasta 80/20 para proporcionar el compuesto **80** (0,41 g, 87 %) en forma de un sólido marrón. ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 7,22 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H, H), 7,11 (t, $J = 2,2$ Hz, 2H, 2 x CH), 6,83 (ddd, $J = 8,0$ Hz, $J = 2,1$ Hz, $J = 0,9$ Hz, 1H, CH), 6,71 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H, CH), 6,57 (ddd, $J = 8,0$ Hz, $J = 2,3$ Hz, $J = 0,9$ Hz, 1H, CH), 6,40 (t, $J = 2,2$ Hz, 2H, 2 x CH), 3,76 (brs, 2H, NH₂). Tetrahedron 2011, 67, 898-903.

20 Ejemplo 48: 4-(5-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(3-pirrol-1-ilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxamida (81)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **H** con 3-(1*H*-pirrol-1-il)anilina **80** (22 mg, 0,14 mmol) y amina **70.HCl** (53 mg, 0,16 mmol, 1,2 equiv.) en THF anhidro (4 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 100/0 hasta 50/50 para dar el compuesto **81** deseado (42 mg, 70 %) en forma de un sólido blanco. R_f (CH₂Cl₂/acetona 70/30) 0,25. Mp: degradación 140 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,84 (s, 1H, NH), 8,72 (s, 1H, NH), 8,65 (s, 1H, CH), 7,74 (s, 1H, CH), 7,41 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, CH), 7,32 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H, CH), 7,27 - 7,21 (m, 3H, 3 x CH), 7,13 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H, CH), 6,43 - 6,07 (m, 3H, 3 x CH), 4,31 - 4,16 (m, 2H, CH₂), 3,77 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H, CH₂), 2,77 - 2,68 (m, 2H, CH₂), 1,91 - 1,77 (m, 1H, CH), 0,86 - 0,75 (m, 2H, CH₂), 0,66 - 0,53 (m, 2H, CH₂). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para C₂₅H₂₄N₆ O [M+H]⁺: 425,2084, encontrado: 425,2084.

35 Ejemplo 49: 4-(5-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-[3-(3-metoxifenil)fenil]-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxamida (82)

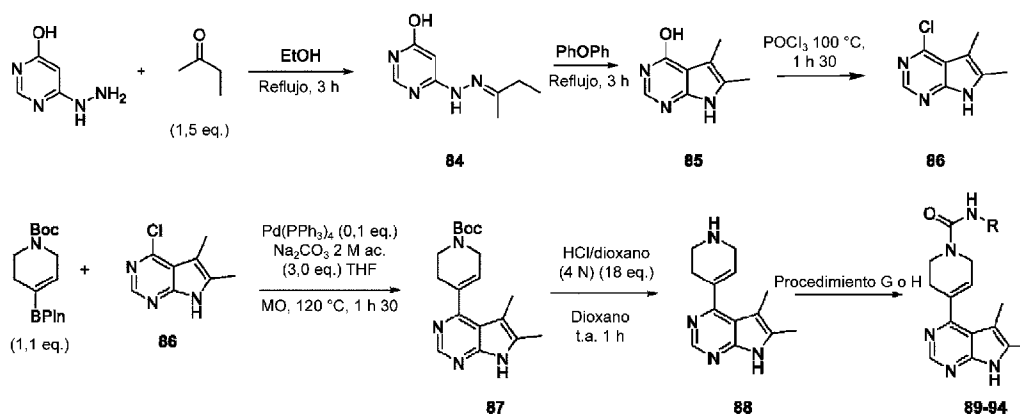
La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **H** con 3-(3-metoxifenoxi)anilina (22 mg, 0,11 mmol) y amina **70.HCl** (47 mg, 0,15 mmol, 1,2 equiv.) en THF anhidro (4 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 100/0 hasta 40/60 para dar el compuesto **82** deseado (32 mg, 53 %) en forma de un sólido blanco. R_f (CH₂Cl₂/acetona 40/60) 0,35. Mp: degradación 186 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,83 (s, 1H, NH), 8,69 - 8,61 (m, 2H, NH + CH), 7,39 - 7,07 (m, 5H, 5xCH), 6,71 (dd, $J = 8,2$, $J = 2,4$ Hz, 1H, CH), 6,62 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, CH), 6,58 (t, $J = 2,3$ Hz, 1H, CH), 6,57 - 6,53 (m, 1H, CH), 6,25 (s, 1H, CH), 4,22 - 4,17 (m, 2H, CH₂), 3,80 - 3,64 (m, 5H, OCH₃ + CH₂), 2,68 (s, 2H, CH₂), 1,88 - 1,76 (m, 1H, CH), 0,86 - 0,73 (m, 2H, CH₂), 0,65 - 0,52 (m, 2H, CH₂). HRMS (EIMS) m/z calcd. para C₂₈H₂₈N₅O₃ [M+H]⁺: 482,2187, encontrado: 482,2186.

45 Ejemplo 50: *N*-ciclohexil-4-(5-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxamida (83)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **H** con ciclohexilamina (13 mg, 0,11 mmol) y amina **70.HCl** (51 mg, 0,16 mmol, 1,2 equiv.) en THF anhidro (4 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 100/0 hasta 40/60 para dar el compuesto **83** deseado (35 mg, 60 %) en forma de un sólido blanco. R_f (CH₂Cl₂/acetona 30/70) 0,27. Mp: 201 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,82 (s, 1H, NH), 8,62 (s, 1H, CH), 7,23 (s, 1H, CH), 6,20 (m, 2H, NH + CH), 4,03 (s, 2H, CH₂), 3,57 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H, CH₂), 3,51 - 3,41 (m, 1H, CH), 2,59 (s, 2H, CH₂), 1,84 - 1,63 (m, 5H, CH + CH₂), 1,57 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H, CH₂), 1,33 - 0,99 (m, 5H, 2 x CH₂, CH), 0,85 - 0,74 (m, 2H, CH₂), 0,63 - 0,53 (m, 2H, CH₂). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para C₂₁H₂₈N₅ O [M+H]⁺: 366,2290, encontrado: 366,2288.

Familia 5.

Derivados de 2,3-dimetilpirrolopirimidina con una hidropiridina no sustituida.



Compuesto	Procedimiento general	Rendimiento (%)	R
89	G	75	
90	G	72	
91	G	55	
92	H	48	
93	H	50	
94	H	58	

6-[(2E)-2-(1-metilpropiliden)hidrazino]pirimidin-4-ol (84)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **A** con 4-hidroxi-6-hidrazinil pirimidina (2,0 g, 15,9 mmol). El producto deseado **84** (2,7 g, 95 %) se obtuvo en forma de un sólido blanco. R_f (acetona) 0,31. Mp: degradación 225 °C. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,64 (s, 1H, NH), 9,40 (s, 1H, OH), 7,90 (s, 1H, CH), 5,55 (s, 1H, CH), 2,25 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H, CH₂), 1,88 (s, 3H, CH₃), 1,04 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, CH₃). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para C₈H₁₃N₄ O[M+H]⁺: 181,1084, encontrado: 181,1083.

5, dimetil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ol (85)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **K** usando **84** (400 mg, 2,21 mmol). El producto deseado **85** (300 mg, 92 %) se obtuvo en forma de un sólido marrón claro. R_f (CH₂Cl₂/acetona 20/80) 0,35. Mp: degradación > 266 °C. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,54 (s, 1H, OH), 11,38 (s, 1H, NH), 7,67 (s, 1H, CH), 2,18 (s, 3H, CH₃), 2,15 (s, 3H, CH₃). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para C₈H₁₀N₃ O[M+H]⁺: 164,0818, encontrado: 164,0814.

4-cloro-5,6-dimetil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (86)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **C** usando **85** (400 mg, 2,45 mmol). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 100/0 hasta 70/30 para proporcionar el compuesto **86** (267 mg, 60 %) en forma de un sólido blanco. R_f (CH₂Cl₂/acetona 70/30) 0,49. Mp: degradación 232 °C. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,13 (s, 1H, NH), 8,40 (s, 1H, CH), 2,32 (s, 3H, CH₃), 2,30 (s, 3H, CH₃). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para C₈H₉ClN₃[M+H]⁺: 182,0480, encontrado: 182,0475.

4-(5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (87)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **D** usando **86** (109 mg, 0,6 mmol). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 100/0 hasta 50/50 para proporcionar el compuesto **87** (58 mg, 30 %) en forma de un sólido blanco. *R_f* (CH₂Cl₂/acetona 60/40): 0,26. Mp: degradación 162 °C. ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 11,07 (s, 1H, NH), 8,72 (s, 1H, CH), 5,92 (s, 1H, CH), 4,15 (s, 2H, CH₂), 3,71 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H, CH₂), 2,76 - 2,65 (m, 2H, CH₂), 2,44 (s, 3H, CH₃), 2,18 (s, 3H, CH₃), 1,50 (s, 9H, CH₃). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₁₈H₂₅N₄O₂[M+H]⁺: 329,1972, encontrado: 329,1973.

Clorhidrato de 5,6-dimetil-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (88)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **J** usando **87** (350 mg, 1,07 mmol). El producto deseado **88** (345 mg, cantidad) se obtuvo en forma de un sólido amarillo (sal de HCl). Mp: degradación > 266 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,27 (s, 1H, NH), 9,95 (s, 2H, NH₂ (sal)), 8,92 (s, 1H, CH), 6,28 (s, 1H, CH), 3,86 (s, 2H, CH₂), 3,35 (s, 2H, CH₂), 2,92 (s, 2H, CH₂), 2,43 (s, 3H, CH₃), 2,21 (s, 3H, CH₃). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₁₃H₁₇N₄[M+H]⁺: 229,1448, encontrado: 229,1446.

Ejemplo 51: *N*-(3-bromofenil)-4-(5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxamida (89)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **G** usando **88** (42 mg, 0,14 mmol). La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 100/0 hasta 50/50 para proporcionar el compuesto **89** (45 mg, 75 %) en forma de un sólido blanco. *R_f* (CH₂Cl₂/acetona 50/50): 0,25. Mp: degradación > 266 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,76 (s, 1H, NH), 8,75 (s, 1H, NH), 8,55 (s, 1H, CH), 7,83 (s, 1H, CH), 7,50 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H, CH), 7,21 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H, CH), 7,12 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, CH), 5,97 (s, 1H, CH), 4,21 (s, 2H, CH₂), 3,73 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H, CH₂), 2,66 (s, 2H, CH₂), 2,33 (s, 3H, CH₃), 2,13 (s, 3H, CH₃). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₂₀H₂₁BrN₅O [M+H]⁺: 426,0924, encontrado: 426,0919.

Ejemplo 52: 4-(5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-*N*-fenil-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxamida (90)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **G** usando **88** (52 mg, 0,17 mmol). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 100/0 hasta 50/50 para proporcionar el compuesto **90** (43 mg, 72 %) en forma de un sólido blanco. *R_f* (CH₂Cl₂/acetona 70/30) 0,48. Mp: degradación > 266 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,77 (s, 1H, NH), 8,59 - 8,53 (m, 2H, NH + CH), 7,50 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, CH), 7,24 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H, CH), 6,94 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H, CH), 5,98 (s, 1H, CH), 4,21 (s, 2H, CH₂), 3,73 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H, CH₂), 2,66 (s, 2H, CH₂), 2,33 (s, 3H, CH₃), 2,14 (s, 3H, CH₃). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₂₀H₂₂N₅O [M+H]⁺: 348,1819, encontrado: 348,1821.

Ejemplo 53: 4-(5,6-dietil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-*N*-(3-metoxifenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxamida (91)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **G** usando **88** (48 mg, 0,16 mmol). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 100/0 hasta 40/60 para proporcionar el compuesto **91** (33 mg, 55 %) en forma de un sólido blanco. *R_f* (CH₂Cl₂/acetona 30/70) 0,36. Mp: degradación > 266 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,80 (s, 1H, NH), 8,60 - 8,53 (m, 2H, NH + CH), 7,20 (s, 1H, CH), 7,17 - 7,06 (m, 2H, CH), 6,52 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, CH), 5,98 (s, 1H, CH), 4,20 (s, 2H, CH₂), 3,72 (s, 5H, CH₃ + CH₂), 2,66 (s, 2H, CH₂), 2,33 (s, 3H, CH₃), 2,13 (s, 3H, CH₃). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₂₁H₂₄N₅O₂[M+H]⁺: 378,1925, encontrado: 378,1922.

Ejemplo 54: 4-(5,6-dietil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-*N*-(3-fenil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxamida (92)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **H** con 1,1'-bifenil]-3-amina (16 mg, 0,14 mmol) y **88** (51 mg, 0,17 mmol, 1,2 equiv.) en THF (4 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente de CH₂Cl₂/acetona 70/30 hasta proporcionar el compuesto **92** (29 mg, 48 %) en forma de un sólido blanco. *R_f* (CH₂Cl₂/acetona 50/50) 0,35. Mp: degradación 144 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,78 (s, 1H, NH), 8,68 (s, 1H, NH), 8,57 (s, 1H, CH), 7,83 (s, 1H, CH), 7,62 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H, CH), 7,55 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, CH), 7,47 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H, CH), 7,35 (q, *J* = 7,8 Hz, 2H, CH), 7,24 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, CH), 5,99 (s, 1H, CH), 4,24 (s, 2H, CH₂), 3,76 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H, CH₂), 2,68 (s, 2H, CH₂), 2,33 (s, 3H, CH₃), 2,14 (s, 3H, CH₃). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₂₈H₂₅N₅O [M+H]⁺: 424,2132, encontrado: 424,2128.

Ejemplo 55: 4-(5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-*N*-[3-(3-metoxifenil)fenil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxamida (93)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **H** usando 4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-amina (26 mg, 0,13 mmol) y la sal de amina **88** (48 mg, 0,16 mmol, 1,2 equiv.) en THF (4 ml). La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 100/0 hasta 40/60 para proporcionar **93** (30 mg, 50 %) en forma de un sólido blanco. *R_f* (CH₂Cl₂/acetona 30/70)

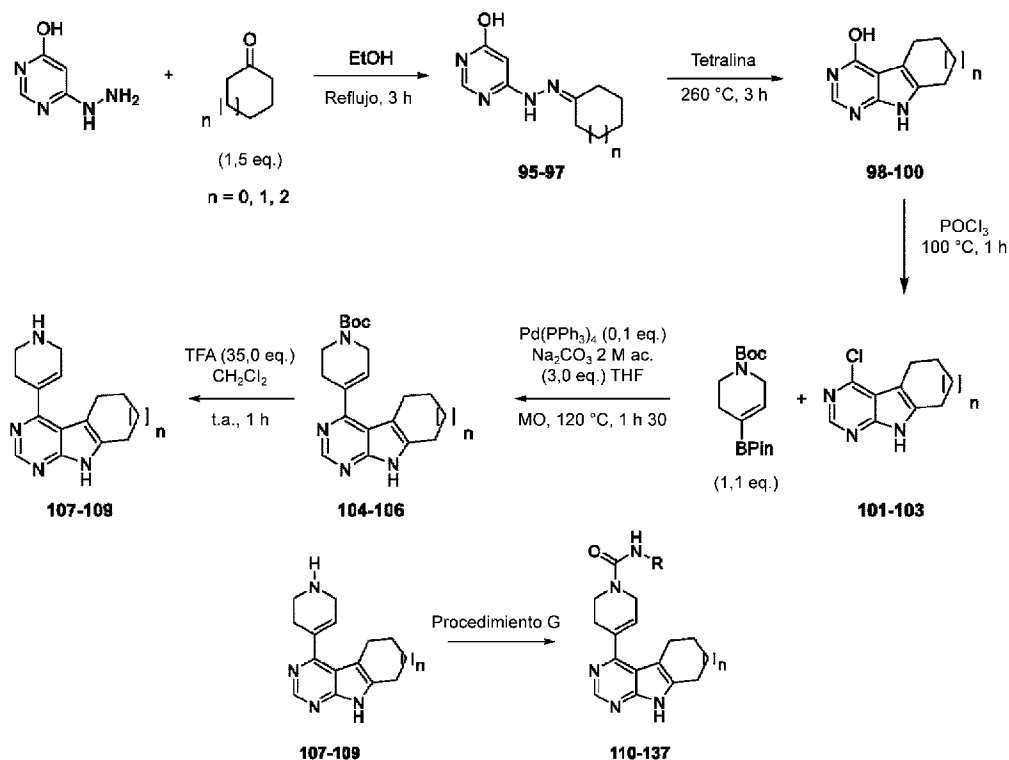
0,53. Mp: degradación 248 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,77 (s, 1H, NH), 8,64 (s, 1H, NH), 8,56 (s, 1H, CH), 7,77 (s, 1H, CH), 7,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, CH), 7,49 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, CH), 7,30 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H, CH), 7,19 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, CH), 7,03 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H, CH), 5,99 (s, 1H, CH), 4,23 (s, 2H, CH₂), 3,80 (s, 3H, CH₃), 3,79 - 3,71 (m, 2H, CH₂), 2,67 (s, 2H, CH₂), 2,33 (s, 3H, CH₃), 2,14 (s, 3H, CH₃). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₂₇H₂₈N₅O₂[M+H]⁺: 454,2238, encontrado: 454,2238.

Ejemplo 56: *N,N*-dimetilcarbamato de [3-[[4-(5,6-dimetil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,6-dihidro-2*H*-piridina-1-carbonil]amino]fenilo (94)

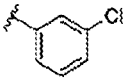
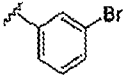
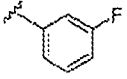
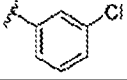
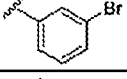
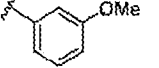
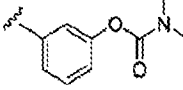
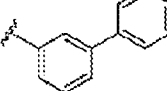
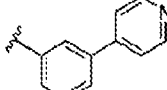
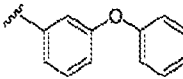
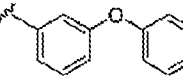
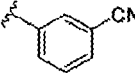
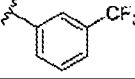
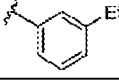
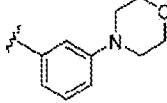
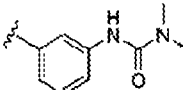
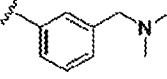
La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **H** usando carbamato de 3-aminofenildimetilo (45 mg, 0,25 mmol) y la sal de amina **88** (50 mg, 0,17 mmol, 1,2 equiv.) en THF (4 ml). La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 100/0 hasta 50/50 para proporcionar **94** (35 mg, 58 %) en forma de un sólido amarillo pálido. *R_f* (CH₂Cl₂/acetona 30/70): 0,41. Mp: degradación 142 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,81 (s, 1H, NH), 8,69 (s, 1H, NH), 8,57 (s, 1H, CH), 7,38 (s, 1H, CH), 7,32 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, CH), 7,22 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H, CH), 6,69 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H, CH), 5,99 (s, 1H, CH), 4,21 (s, 2H, CH₂), 3,73 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H, CH₂), 3,04 (s, 3H, CH₃), 2,91 (s, 3H, CH₃), 2,65 (s, 2H, CH₂), 2,33 (s, 3H, CH₃), 2,13 (s, 3H, CH₃). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₂₃H₂₇N₆O₃ [M+H]⁺: 435,2136, encontrado: 435,2139.

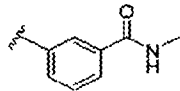
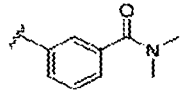
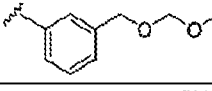
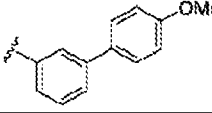
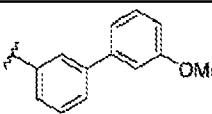
Familia 6.

Derivados tricíclicos con un anillo alquílico en las posiciones 2 y 3 de la pirrolopirimidina y una hidropiridina no sustituida.



Compuesto	Procedimiento general	Rendimiento (%)	n	R
110	G	60	0	
111	G	83	0	
112	G	42	0	
113	G	91	1	

Compuesto	Procedimiento general	Rendimiento (%)	n	R
114	G	86	1	
115	G	87	1	
116	G	84	2	
117	G	83	2	
118	G	82	2	
119	G	75	0	
120	G	78	1	
121	G	89	0	
122	H	89	0	
123	H	58	0	
124	H	77	0	
125	G	59	0	
126	G	81	1	
127	G	69	0	
128	G	80	0	
129	H	75	0	
130	H	67	0	
131	H	62	0	
132	H	42	0	

Compuesto	Procedimiento general	Rendimiento (%)	n	R
133	H	94	0	
134	H	83	0	
135	H	92	0	
136	H	75	0	
137	H	57	0	

6-(2-ciclopentilidenhidrazinil)pirimidin-4-ol (95)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **A** usando 4-hidroxi-6-hidrazinilpirimidina (1,0 g, 7,93 mmol) y ciclopentanona (1,05 ml, 11,89 mmol, 1,5 equiv.) en EtOH (16 ml). El precipitado se filtró y se lavó con Et₂O (2 x 20 ml) para proporcionar el compuesto **95** (1,18 g, 77 %) en forma de un sólido blanco. *R_f* (CH₂Cl₂/acetona 50/50) 0,10. Mp: > 260 °C. ¹H NMR (250 MHz, MeOD-*d*₄) δ 7,91 (s, 1H, CH), 5,84 (s, 1H, CH), 2,52 - 2,27 (m, 4H, CH₂ + CH₂), 1,97 - 1,65 (m, 4H, CH₂ + CH₂). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₉H₁₃N₄ O [M+H]⁺: 193,1084, encontrado: 193,1085.

6-(2-ciclohexilidenhidrazinil)pirimidin-4-ol (96)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **A** usando 4-hidroxi-6-hidrazinilpirimidina (1,0 g, 7,93 mmol) y ciclohexanona (1,16 ml, 11,89 mmol, 1,5 equiv.) en EtOH (16 ml). El precipitado se filtró y se lavó con Et₂O (2 x 20 ml) para proporcionar **96** (1,17 g, 72 %) en forma de un sólido blanco. *R_f* (CH₂Cl₂/acetona 50/50) 0,11. Mp: > 260 °C. ¹H RMN (250 MHz, MeOD-*d*₄) δ 7,90 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H, CH), 5,86 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H, CH), 2,49 - 2,39 (m, 2H, CH₂), 2,39 - 2,31 (m, 2H, CH₂), 1,80 - 1,59 (m, 6H, 3 x CH₂). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₁₀H₁₅N₄ O [M+H]⁺: 207,1240, encontrado: 207,1239.

6-(2-cicloheptilidenhidrazinil)pirimidin-4-ol (97)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **A** usando 4-hidroxi-6-hidrazinilpirimidina (1,0 g, 7,93 mmol) y cicloheptanona (1,4 ml, 11,89 mmol, 1,5 equiv.) en EtOH (16 ml). El precipitado se filtró y se lavó con Et₂O (2 x 20 ml) para proporcionar el compuesto **97** (1,3 g, 76 %) en forma de un sólido beige. *R_f* (CH₂Cl₂/acetona 50/50) 0,11. Mp: > 260 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,65 (brs, 1H, OH), 9,22 (s, 1H, NH), 7,89 (s, 1H, CH), 5,55 (s, 1H, CH), 2,48 - 2,44 (m, 2H, CH₂), 2,44 - 2,40 (m, 2H, CH₂), 1,68 - 1,60 (m, 2H, CH₂), 1,59 - 1,45 (m, 6H, 3 x CH₂). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₁₁H₁₇N₄ O [M+H]⁺: 221,1397, encontrado: 221,1396.

5,6,7,8-tetrahidrociclopenta[4,5]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ol (98)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **B** usando hidrazona **95** (0,5 g, 2,60 mmol) en tetralina (10 ml). El precipitado se filtró y se lavó varias veces con PE (3 x 10 ml) y Et₂O (10 ml) para proporcionar el compuesto **98** (0,39 g, 85 %) en forma de un sólido gris. *R_f* (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 90/9/1) 0,33. Mp: > 260 °C. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,66 (brs, 1H, OH), 11,59 (s, 1H, NH), 7,69 (s, 1H, CH), 2,79 - 2,64 (m, 4H, 2 x CH₂), 2,42 - 2,26 (m, 2H, CH₂). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₉H₁₀N₃ O [M+H]⁺: 176,0818, encontrado: 176,0821.

6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-*b*]indol-4-ol (99)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **B** usando hidrazona **96** (0,5 g, 2,42 mmol) en tetralina (10 ml). El precipitado se filtró y se lavó varias veces con PE (3 x 10 ml) y Et₂O (10 ml) para proporcionar el compuesto **99** (0,41 g, 89 %) en forma de un sólido beige. *R_f* (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 90/9/1) 0,35. Mp: > 260 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,56 (brs, 1H, OH), 11,37 (s, 1H, NH), 7,68 (s, 1H, CH), 2,66 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H, CH₂), 2,55 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H, CH₂), 1,79 - 1,65 (m, 4H, 2 x CH₂). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₁₀H₁₂N₃ O [M+H]⁺: 190,0975, encontrado: 190,0975.

5,6,7,8,9,10-hexahidrociclohepta[4,5]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ol (100)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **B** usando hidrazona **97** (0,5 g, 2,27 mmol) en tetralina (10 ml). El precipitado se filtró y se lavó varias veces con PE (3 x 10 ml) y Et₂O (10 ml) para proporcionar el compuesto **100** (0,41 g, 88 %) en forma de un sólido beige. *R_f* (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 90/9/1) 0,34. Mp: > 260 °C. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,53 (brs, 1H, OH), 11,40 (s, 1H, NH), 7,66 (s, 1H, CH), 3,01 - 2,83 (m, 2H, CH₂), 2,74 - 2,61 (m, 2H, CH₂), 1,83 - 1,72 (m, 2H, CH₂), 1,66 - 1,52 (m, 4H, 2 x CH₂). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₁₁H₁₄N₃O [M+H]⁺: 204,1131, encontrado: 204,1132.

4-cloro-5,6,7,8-tetrahidrociclopenta[4,5]pirrolo[2,3-*d*] pirimidina (101)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **C** usando el triciclo **98** (1,0 g, 5,71 mmol) en POCl₃ (40 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 100/0 hasta 70/30 para proporcionar **101** (0,83 g, 75 %) en forma de un sólido blanco. *R_f* (CH₂Cl₂/acetona 80/20) 0,31. Mp: degradación 239 °C. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,31 (brs, 1H, NH), 8,42 (s, 1H, CH), 2,95 - 2,81 (m, 4H, 2 x CH₂), 2,48 - 2,38 (m, 2H, CH₂). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₉H₉ClN₃ [M+H]⁺: 194,0480, encontrado: 194,0480.

4-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirrido[4,5-*b*]indol (102)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **C** usando el triciclo **99** (1,0 g, 5,28 mmol) en POCl₃ (40 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 100/0 hasta 70/30 para proporcionar el compuesto **102** (0,86 g, 78 %) en forma de un sólido blanco. *R_f* (CH₂Cl₂/acetona 80/20) 0,34. Mp: degradación 240 °C. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,13 (s, 1H, NH), 8,41 (s, 1H, CH), 2,84 - 2,76 (m, 2H, CH₂), 2,76 - 2,67 (m, 2H, CH₂), 1,87 - 1,73 (m, 4H, 2 x CH₂). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₁₀H₁₁ClN₃ [M+H]⁺: 208,0636, encontrado: 208,0637.

4-cloro -5,6,7,8,9,10-hexahidrociclohepta[4,5]pirrolo[2,3-*d*] pirimidina (103)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **C** usando el triciclo **100** (1,0 g, 4,92 mmol) en POCl₃ (35 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 100/0 hasta 70/30 para proporcionar el compuesto **103** (0,81 g, 74 %) en forma de un sólido blanquecino. *R_f* (CH₂Cl₂/acetona 80/20) 0,36. Mp: 249 - 251 °C. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,19 (s, 1H, NH), 8,39 (s, 1H, CH), 3,12 - 2,94 (m, 2H, CH₂), 2,89 - 2,77 (m, 2H, CH₂), 1,90 - 1,74 (m, 2H, CH₂), 1,74 - 1,59 (m, 4H, 2 x CH₂). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₁₁H₁₃ClN₃ [M+H]⁺: 222,0793, encontrado: 222,0792.

4-(5,6,7,8-tetrahidrociclopenta[4,5]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (104)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **D** usando el triciclo clorado **101** (0,35 g, 1,81 mmol) y el éster de pinacol del ácido *N*-Boc-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-borónico (0,62 g, 1,99 mmol, 1,1 equiv.) en THF (9 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 90/10 hasta 50/50 para proporcionar el compuesto **104** (0,54 g, 88 %) en forma de un sólido blanco. *R_f* (CH₂Cl₂/acetona 70/30) 0,23. Mp: 213 - 215 °C. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,95 (s, 1H, NH), 8,55 (s, 1H, CH), 6,56 - 6,46 (m, 1H, CH), 4,15 - 4,04 (m, 2H, CH₂), 3,56 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H, CH₂), 2,94 - 2,78 (m, 4H, 2 x CH₂), 2,72 - 2,60 (m, 2H, CH₂), 2,41 (p, *J* = 7,7 Hz, 2H, CH₂), 1,44 (s, 9H, 3 x CH₃). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₁₉H₂₅N₄O₂ [M+H]⁺: 341,1972, encontrado: 341,1970.

4-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirrido[4,5-*b*]indol-4-il)-3,6-dihidropiridin-(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (105)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **D** usando el triciclo clorado **102** (0,45 g, 2,17 mmol) y el éster de pinacol del ácido *N*-Boc-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-borónico (0,74 g, 2,38 mmol, 1,1 equiv.) en THF (9 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 90/10 hasta 50/50 para proporcionar el compuesto **105** (0,67 g, 87 %) en forma de un sólido blanco. *R_f* (CH₂Cl₂/acetona 70/30) 0,26. Mp: 214 - 216 °C. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,73 (s, 1H, NH), 8,54 (s, 1H, CH), 6,07 - 5,95 (m, 1H, CH), 4,13 - 3,97 (m, 2H, CH₂), 3,64 - 3,49 (m, 2H, CH₂), 2,78 - 2,64 (m, 2H, CH₂), 2,65 - 2,53 (m, 4H, 2 x CH₂), 1,90 - 1,67 (m, 4H, 2 x CH₂), 1,43 (s, 9H, 3 x CH₃). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₂₀H₂₇N₄O₂ [M+H]⁺: 355,2129, encontrado: 355,2129.

4-(5,6,7,8,9,10-hexahidrociclohepta[4,5]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (106)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **D** usando el triciclo clorado **103** (0,45 g, 2,03 mmol) y el éster de pinacol del ácido *N*-Boc-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-borónico (0,69 g, 2,23 mmol, 1,1 equiv.) en THF (9 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 90/10 hasta 50/50 para proporcionar el compuesto **106** (0,50 g, 67 %) en forma de un sólido blanco. *R_f* (CH₂Cl₂/acetona 70/30) 0,27. Mp: 180 - 182 °C. ¹H RMN (250 MHz,

DMSO-*d*₆) δ 11,78 (s, 1H, NH), 8,53 (s, 1H, CH), 5,86 (s, 1H, CH), 4,11 - 3,98 (m, 2H, CH₂), 3,65 - 3,51 (m, 2H, CH₂), 2,89 - 2,79 (m, 2H, CH₂), 2,79 - 2,69 (m, 2H, CH₂), 2,63 - 2,53 (m, 2H, CH₂), 1,89 - 1,75 (m, 2H, CH₂), 1,76 - 1,55 (m, 4H, 2 x CH₂), 1,44 (s, 9H, 3 x CH₃). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₂₁H₂₉N₄O₂ [M+H]⁺: 369,2285, encontrado: 369,2286.

4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidrociclopenta[4,5]pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (107)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **F1** usando el compuesto protegido con *N*-Boc **104** (1,0 g, 2,94 mmol) en CH₂Cl₂ (80 ml). La reacción se completó después de 1 h. El tratamiento dio el compuesto **107** (0,65 g, 92 %) en forma de un sólido beige. Mp: > 260 °C. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,91 (brs, 1H, NH), 8,53 (s, 1H, CH), 6,53 (s, 1H, CH), 3,50 - 3,38 (m, 2H, CH₂), 2,98 - 2,75 (m, 6H, 3 x CH₂), 2,59 - 2,45 (m, 2H, CH₂), 2,45 - 2,30 (m, 2H, CH₂). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₁₄H₁₇N₄ [M+H]⁺: 241,1448, encontrado: 241,1446.

4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-*b*]indol (108)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **F1** usando el compuesto protegido con *N*-Boc **105** (1,0 g, 2,82 mmol) en CH₂Cl₂ (80 ml). La reacción se completó después de 1 h. El tratamiento dio el compuesto **108** (0,68 g, 95 %) en forma de un sólido amarillo claro. Mp: 187 - 189 °C. ¹H RMN (250 MHz, MeOD-*d*₄) δ 8,51 (s, 1H, CH), 6,03 (tt, *J* = 3,3, 1,7 Hz, 1H, CH), 3,54 (dt, *J* = 2,9 Hz, *J* = 2,9 Hz, 2H, CH₂), 3,10 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H, CH₂), 2,82 - 2,74 (m, 2H, CH₂), 2,71 - 2,63 (m, 2H, CH₂), 2,65 - 2,51 (m, 2H, CH₂), 2,00 - 1,77 (m, 4H, 2 x CH₂). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₁₅H₁₉N₄ [M+H]⁺: 255,1604, encontrado: 255,1603.

Ditrifluoroacetato de 4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidrociclohepta[4,5]pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (109)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **F2** usando el compuesto protegido con *N*-Boc **106** (1,0 g, 2,71 mmol) en CH₂Cl₂ (80 ml). La reacción se completó después de 1 h. El tratamiento dio el compuesto **109** (1,17 g, 87 %) en forma de un sólido amarillo. Mp: degradación 176 °C. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,32 (brs, 1H, NH), 9,21 (s, 2H, NH + H⁺), 8,70 (s, 1H, CH), 6,08 - 5,95 (m, 1H, CH), 3,92 - 3,79 (m, 2H, CH₂), 3,47 - 3,30 (m, 2H, CH₂), 2,94 - 2,85 (m, 2H, CH₂), 2,82 - 2,71 (m, 4H, 2 x CH₂), 1,89 - 1,77 (m, 2H, CH₂), 1,76 - 1,58 (m, 4H, 2 x CH₂). ¹⁹F RMN (235 MHz, DMSO-*d*₆) δ -74,2 (s). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₁₆H₂₁N₄ [M+H]⁺: 269,1761, encontrado: 269,1760.

Ejemplo 57: *N*-(3-fluorofenil)-4-(5,6,7,8-tetrahidrociclopenta[4,5]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxamida (110)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **G** usando la amina **107** (60 mg, 0,25 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (3 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 80/20 hasta 30/70 para proporcionar el compuesto **110** (57 mg, 60 %) en forma de un sólido amarillo claro. *R_f* (CH₂Cl₂/acetona 70/30) 0,26. Mp: degradación 217 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,96 (brs, 1H, NH), 8,77 (brs, 1H, NH), 8,57 (s, 1H, CH), 7,52 - 7,43 (m, 1H, CH), 7,33 - 7,20 (m, 2H, CH), 6,79 - 6,71 (m, 1H, CH), 6,61 - 6,53 (m, 1H, CH), 4,29 - 4,20 (m, 2H, CH₂), 3,71 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H, CH₂), 2,92 - 2,82 (m, 4H, 2 x CH₂), 2,78 - 2,71 (m, 2H, CH₂), 2,46 - 2,37 (m, 2H, CH₂). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -112,9 (s). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₂₁H₂₁FN₅O [M+H]⁺: 378,1725, encontrado: 378,1724.

Ejemplo 58: *N*-(3-clorofenil)-4-(5,6,7,8-tetrahidrociclopenta[4,5]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxamida (111)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **G** usando la amina **107** (60 mg, 0,25 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (3 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 80/20 hasta 30/70 para proporcionar el compuesto **111** (82 mg, 83 %) en forma de un sólido blanco. *R_f* (CH₂Cl₂/acetona 70/30) 0,26. Mp: degradación 208 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,96 (brs, 1H, NH), 8,75 (brs, 1H, NH), 8,57 (s, 1H, CH), 7,69 (s, 1H, CH), 7,45 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, CH), 7,26 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H, CH), 6,98 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, CH), 6,60 - 6,53 (m, 1H, CH), 4,30 - 4,21 (m, 2H, CH₂), 3,71 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H, CH₂), 2,91 - 2,81 (m, 4H, 2 x CH₂), 2,77 - 2,69 (m, 2H, CH₂), 2,46 - 2,37 (m, 2H, CH₂). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₂₁H₂₁ClN₅O [M+H]⁺: 394,1429, encontrado: 394,1430.

Ejemplo 59: *N*-(3-bromofenil)-4-(5,6,7,8-tetrahidrociclopenta[4,5]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxamida (112)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **G** usando la amina **107** (60 mg, 0,25 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (3 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 80/20 hasta 30/70 para proporcionar el compuesto **112** (46 mg, 42 %) en forma de un sólido beige. *R_f* (CH₂Cl₂/acetona 70/30) 0,25. Mp: degradación 216 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,96 (brs, 1H, NH), 8,73 (brs, 1H, NH), 8,57 (s, 1H, CH), 7,83 (s, 1H, CH), 7,50 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, CH), 7,20 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H, CH), 7,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, CH), 6,57 (s, 1H, CH), 4,26 - 4,21

(m, 2H, CH₂), 3,70 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H, CH₂), 2,93 - 2,81 (m, 4H, 2 x CH₂), 2,78 - 2,69 (m, 2H, CH₂), 2,45 - 2,37 (m, 2H, CH₂). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₂₁H₂₁BrN₅O [M+H]⁺: 438,0924, encontrado: 438,0925.

Ejemplo 60: *N*-(3-fluorofenil)-4-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-*b*]indol-4-il)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxamida (113)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **G** usando la amina **108** (60 mg, 0,24 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (3 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 80/20 hasta 20/80 para proporcionar el compuesto **113** (86 mg, 91 %) en forma de un sólido amarillo claro. *R_f* (CH₂Cl₂/acetona 20/80) 0,27. Mp: degradación 246 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,75 (brs, 1H, NH), 8,77 (brs, 1H, NH), 8,56 (s, 1H, CH), 7,49 (dt, *J* = 12,6 Hz, *J* = 2,1 Hz, 1H, CH), 7,34 - 7,21 (m, 2H, 2 x CH), 6,80 - 6,70 (m, 1H, CH), 6,12 - 6,03 (m, 1H, CH), 4,26 - 4,16 (m, 2H, CH₂), 3,72 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H, CH₂), 2,75 - 2,65 (m, 4H, 2 x CH₂), 2,58 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H, CH₂), 1,87 - 1,78 (m, 2H, CH₂), 1,77 - 1,69 (m, 2H, CH₂). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -112,9 (s). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₂₂H₂₃FN₅O [M+H]⁺: 392,1881, encontrado: 392,1880.

Ejemplo 61: *N*-(3-clorofenil)-4-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-*b*]indol-4-il)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxamida (114)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **G** usando la amina **108** (60 mg, 0,24 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (3 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 80/20 hasta 20/80 para proporcionar el compuesto **114** (84 mg, 86 %) en forma de un sólido beige. *R_f* (CH₂Cl₂/acetona 20/80) 0,28. Mp: degradación 177 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,77 (brs, 1H, NH), 8,76 (brs, 1H, NH), 8,57 (s, 1H, CH), 7,70 (s, 1H, CH), 7,45 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, CH), 7,26 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H, CH), 6,99 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, CH), 6,08 (s, 1H, CH), 4,26 - 4,18 (m, 2H, CH₂), 3,72 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H, CH₂), 2,76 - 2,64 (m, 4H, 2 x CH₂), 2,61 - 2,55 (m, 2H, CH₂), 1,87 - 1,78 (m, 2H, CH₂), 1,78 - 1,68 (m, 2H, CH₂). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₂₂H₂₃ClN₅O [M+H]⁺: 408,1586, encontrado: 408,1584.

Ejemplo 62: *N*-(3-bromofenil)-4-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-*b*]indol-4-il)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxamida (115)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **G** usando la amina **108** (60 mg, 0,24 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (3 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 80/20 hasta 20/80 para proporcionar el compuesto **115** (95 mg, 87 %) en forma de un sólido beige. *R_f* (CH₂Cl₂/acetona 20/80) 0,28. Mp: degradación 198 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,75 (brs, 1H, NH), 8,74 (brs, 1H, NH), 8,56 (s, 1H, CH), 7,86 - 7,80 (m, 1H, CH), 7,50 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, CH), 7,21 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H, CH), 7,12 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H, CH), 6,07 (s, 1H, CH), 4,26 - 4,16 (m, 2H, CH₂), 3,71 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H, CH₂), 2,73 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H, CH₂), 2,69 - 2,66 (m, 2H, CH₂), 2,57 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H, CH₂), 1,88 - 1,79 (m, 2H, CH₂), 1,78 - 1,68 (m, 2H, CH₂). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₂₂H₂₃BrN₅O [M+H]⁺: 452,1080, encontrado: 452,1079.

Ejemplo 63: *N*-(3-fluorofenil)-4-(5,6,7,8,9,10-hexahidrociclohepta[4,5]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxamida (116)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **G** usando la amina **109** (60 mg, 0,16 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (3 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 100/0 hasta 30/70 para proporcionar el compuesto **116** (54 mg, 84 %) en forma de un sólido beige. *R_f* (CH₂Cl₂/acetona 60/40) 0,27. Mp: degradación 151 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,80 (brs, 1H, NH), 8,79 (brs, 1H, NH), 8,55 (s, 1H, H₂ CH), 7,49 (dt, *J* = 12,3 Hz, *J* = 2,2 Hz, 1H, CH), 7,33 - 7,22 (m, 2H, 2 x CH), 6,81 - 6,69 (m, 1H, CH), 5,97 - 5,85 (m, 1H, CH), 4,23 - 4,15 (m, 2H, CH₂), 3,73 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H, CH₂), 2,88 - 2,80 (m, 2H, CH₂), 2,80 - 2,73 (m, 2H, CH₂), 2,70 - 2,64 (m, 2H, CH₂), 1,85 - 1,77 (m, 2H, CH₂), 1,73 - 1,66 (m, 2H, CH₂), 1,65 (s, 2H, CH₂). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -112,9 (s). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₁₉H₁₉FN₅O [M+H]⁺: 406,2038, encontrado: 406,2035.

Ejemplo 64: *N*-(3-clorofenil)-4-(5,6,7,8,9,10-hexahidrociclohepta[4,5]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxamida (117)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **G** usando la amina **109** (60 mg, 0,16 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (3 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 100/0 hasta 30/70 para proporcionar el compuesto **117** (63 mg, 94 %) en forma de un sólido beige. *R_f* (CH₂Cl₂/acetona 60/40) 0,27. Mp: degradación 163 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,80 (brs, 1H, NH), 8,77 (brs, 1H, NH), 8,55 (s, 1H, CH), 7,70 (s, 1H, CH), 7,45 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, CH), 7,27 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H, CH), 6,99 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, CH), 5,96 - 5,87 (m, 1H, CH), 4,27 - 4,10 (m, 2H, CH₂), 3,73 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H, CH₂), 2,88 - 2,81 (m, 2H, CH₂), 2,80 - 2,72 (m, 2H, CH₂), 2,71 - 2,62 (m, 2H, CH₂), 1,84 - 1,77 (m, 2H, CH₂), 1,72 - 1,66 (m, 2H, CH₂), 1,66 - 1,60 (m, 2H, CH₂). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₂₃H₂₅ClN₅O [M+H]⁺: 422,1742, encontrado: 422,1740.

Ejemplo 65: *N*-(3-bromofenil)-4-(5,6,7,8,9,10-hexahidrociclohepta[4,5]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxamida (118)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **G** usando la amina **109** (60 mg, 0,16 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (3 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 100/0 hasta 30/70 para proporcionar el compuesto **118** (61 mg, 82 %) en forma de un sólido beige. *R_f* (CH₂Cl₂/acetona 60/40) 0,28. Mp: degradación 178 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,80 (brs, 1H, NH), 8,75 (brs, 1H, NH), 8,55 (s, 1H, CH), 7,83 (s, 1H, CH), 7,50 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, CH), 7,21 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H, CH), 7,12 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, CH), 5,98 - 5,86 (m, 1H, CH), 4,26 - 4,13 (m, 2H, CH₂), 3,72 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H, CH₂), 2,88 - 2,80 (m, 2H, CH₂), 2,80 - 2,73 (m, 2H, CH₂), 2,70 - 2,62 (m, 2H, CH₂), 1,85 - 1,76 (m, 2H, CH₂), 1,73 - 1,66 (m, 2H, CH₂), 1,66 - 1,60 (m, 2H, CH₂). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₂₃H₂₅BrN₅O [M+H]⁺: 466,1237, encontrado: 466,1234.

Ejemplo 66: *N*-fenil-4-(5,6,7,8-tetrahidrociclopenta[4,5]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxamida (119)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **G** usando la amina **107** (60 mg, 0,25 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (3 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 100/0 hasta 40/60 para proporcionar el compuesto **119** (47 mg, 75 %) en forma de un sólido amarillo claro. *R_f* (CH₂Cl₂/acetona 50/50) 0,24. Mp: degradación 215 °C. ¹H RMN (250 MHz, MeOD-*d*₄) δ 8,54 (s, 1H, CH), 7,47 - 7,35 (m, 2H, 2 x CH), 7,35 - 7,21 (m, 2H, 2 x CH), 7,09 - 6,97 (m, 1H, CH), 6,57 - 6,43 (m, 1H, CH), 4,36 - 4,27 (m, 2H, CH₂), 3,81 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H, CH₂), 3,03 - 2,86 (m, 4H, 2 x CH₂), 2,86 - 2,73 (m, 2H, CH₂), 2,61 - 2,40 (m, 2H, CH₂). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₂₁H₂₂N₅O [M+H]⁺: 360,1819, encontrado: 360,1819.

Ejemplo 67: *N*-fenil-4-(6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*b*]indol-4-il)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxamida (120)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **G** usando la amina **108** (60 mg, 0,25 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (3 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 80/20 hasta 80/20 para proporcionar el compuesto **207 120** (69 mg, 78 %) en forma de un sólido blanco. *R_f* (CH₂Cl₂/acetona 20/80) 0,20. Mp: 255 - 257 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,74 (brs, 1H, NH), 8,56 (s, 2H, NH + CH), 7,50 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, 2 x CH), 7,24 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H, 2 x CH), 6,94 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H, CH), 6,07 (s, 1H, CH), 4,27 - 4,12 (m, 2H, CH₂), 3,71 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H, CH₂), 2,78 - 2,63 (m, 4H, 2 x CH₂), 2,63 - 2,54 (m, 2H, CH₂), 1,87 - 1,77 (m, 2H, CH₂), 1,77 - 1,69 (m, 2H, CH₂). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₂₂H₂₄N₅O [M+H]⁺: 374,1975, encontrado: 374,1972.

Ejemplo 68: *N*-(3-metoxifenil)-4-(5,6,7,8-tetrahidrociclopenta[4,5]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxamida (121)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **G** usando la amina **107** (60 mg, 0,25 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (3 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 100/0 hasta 40/60 para proporcionar el compuesto **121** (55 mg, 89 %) en forma de un sólido blanco. *R_f* (CH₂Cl₂/acetona 50/50) 0,21. Mp: degradación 206 °C. ¹H RMN (250 MHz, MeOD-*d*₄) δ 8,54 (s, 1H, CH), 7,16 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H, CH), 7,09 (t, *J* = 2,2 Hz, 1H, CH), 6,97 (ddd, *J* = 8,1 Hz, *J* = 2,0 Hz, *J* = 1,0 Hz, 1H, CH), 6,60 (ddd, *J* = 8,2 Hz, *J* = 2,5 Hz, *J* = 1,0 Hz, 1H, CH), 6,48 (m, 1H, CH), 4,34 - 4,25 (m, 2H, CH₂), 3,80 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H, CH₂), 3,78 (s, 3H, OCH₃), 3,05 - 2,85 (m, 4H, 2 x CH₂), 2,85 - 2,73 (m, 2H, CH₂), 2,62 - 2,42 (m, 2H, CH₂). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₂₂H₂₄N₅O₂ [M+H]⁺: 390,1925, encontrado: 390,1923.

Ejemplo 69: carbamato de 3-(4-(5,6,7,8-tetrahidrociclopenta[4,5]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina-1-carboxamido)fenildimetilo (122)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **H** usando dimetilcarbamato de 3-aminofenilo (45 mg, 0,25 mmol) y amina **107** (72 mg, 0,30 mmol, 1,2 equiv.) en THF (4 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 80/20 hasta 10/90 para proporcionar el compuesto **122** (99 mg, 89 %) en forma de un sólido amarillo claro. *R_f* (CH₂Cl₂/acetona 20/80) 0,24. Mp: 227 - 229 °C. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,96 (s, 1H, NH), 8,68 (brs, 1H, NH), 8,58 (s, 1H, H₂), 7,38 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H, CH), 7,32 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, CH), 7,22 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H, CH), 6,69 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, CH), 6,62 - 6,53 (m, 1H, CH), 4,36 - 4,18 (m, 2H, CH₂), 3,70 (t, *J* = 5,3 Hz, 2H, CH₂), 3,03 (s, 3H, NCH₃), 2,97 - 2,81 (m, 7H, 2 x CH₂ + NCH₃), 2,80 - 2,69 (m, 2H, CH₂), 2,46 - 2,35 (m, 2H, CH₂). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₂₄H₂₇N₆O₃ [M+H]⁺: 447,2139, encontrado: 447,2141.

Ejemplo 70: *N*-([1,1'-bifenil]-3-il)-4-(5,6,7,8-tetrahidrociclopenta[4,5]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxamida (123)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **H** usando 3-aminobifenilo (42 mg, 0,25 mmol) y amina **107** (72 mg, 0,30 mmol, 1,2 equiv.) en THF (4 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 80/20 hasta 10/90 para proporcionar el compuesto **123** (63 mg, 58 %) en forma de un sólido blanco. *R_f* (CH₂Cl₂/acetona 50/50) 0,26. Mp: 245 - 247 °C. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,96 (brs, 1H, NH), 8,66 (brs, 1H, NH), 8,58 (s, 1H, CH), 7,87 - 7,78 (m, 1H, CH), 7,66 - 7,58 (m, 2H, 2 x CH), 7,57 - 7,41 (m, 3H, 3 x CH), 7,40 - 7,28 (m, 2H, 2 x CH), 7,28 - 7,17 (m, 1H, CH), 6,66 - 6,52 (m, 1H, CH), 4,32 - 4,23 (m, 2H, CH₂), 3,73 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H, CH₂), 2,94 - 2,81 (m, 4H, 2 x CH₂), 2,79 - 2,70 (m, 2H, CH₂), 2,48 - 2,35 (m, 2H, CH₂). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₂₇H₂₆N₅ O[M+H]⁺: 436,2132, encontrado: 436,2131.

Ejemplo 71: *N*-(3-(piridin-4-il)fenil)-4-(5,6,7,8-tetrahidrociclopenta[4,5]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxamida (124)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **H** usando 3-(piridin-4-il)anilina (43 mg, 0,25 mmol) y amina **107** (72 mg, 0,30 mmol, 1,2 equiv.) en THF (4 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 60/40 hasta 0/100 para proporcionar el compuesto **124** (84 mg, 77 %) en forma de un sólido blanquecino. *R_f* (acetona) 0,16. Mp: > 260 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,97 (brs, 1H, NH), 8,74 (brs, 1H, NH), 8,64 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H, 2 x CH), 8,58 (s, 1H, CH), 7,98 - 7,93 (m, 1H, CH), 7,66 - 7,61 (m, 3H, 3 x CH), 7,44 - 7,34 (m, 2H, 2 x CH), 6,64 - 6,56 (m, 1H, CH), 4,32 - 4,24 (m, 2H, CH₂), 3,74 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H, CH₂), 2,92 - 2,82 (m, 4H, 2 x CH₂), 2,80 - 2,72 (m, 2H, CH₂), 2,46 - 2,37 (m, 2H, CH₂). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₂₆H₂₅N₆ O[M+H]⁺: 437,2084, encontrado: 437,2080.

Ejemplo 72: *N*-(3-fenoxifenil)-4-(5,6,7,8-tetrahidrociclopenta[4,5]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxamida (125)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **G** usando la amina **107** (60 mg, 0,25 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (3 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 80/20 hasta 30/70 para proporcionar el compuesto **125** (67 mg, 59 %) en forma de un sólido amarillo. *R_f* (CH₂Cl₂/acetona 50/50) 0,26. Mp: degradación 154 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,96 (brs, 1H, NH), 8,64 (brs, 1H, NH), 8,57 (s, 1H, CH), 7,39 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H, 2 x CH), 7,33 - 7,20 (m, 3H, 3 x CH), 7,13 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, CH), 7,01 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, 2 x CH), 6,61 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, CH), 6,58 - 6,53 (m, 1H, CH), 4,25 - 4,16 (m, 2H, CH₂), 3,68 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H, CH₂), 2,91 - 2,81 (m, 4H, 2 x CH₂), 2,76 - 2,67 (m, 2H, CH₂), 2,45 - 2,37 (m, 2H, CH₂). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₂₇H₂₆N₅O₂ [M+H]⁺: 452,2081, encontrado: 452,2079.

Ejemplo 73: *N*-(3-fenoxifenil)-4-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirrido[4,5-*b*]indol-4-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxamida (126)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **G** usando la amina **108** (60 mg, 0,24 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (3 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 80/20 hasta 20/80 para proporcionar el compuesto **126** (87 mg, 81 %) en forma de un sólido blanquecino. *R_f* (CH₂Cl₂/acetona 20/80) 0,31. Mp: degradación 171 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,74 (brs, 1H, NH), 8,65 (brs, 1H, NH), 8,56 (s, 1H, CH), 7,39 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H, 2 x CH), 7,34 - 7,20 (m, 3H, 3 x CH), 7,13 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, CH), 7,01 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, 2 x CH), 6,61 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, CH), 6,08 - 6,01 (m, 1H, CH), 4,23 - 4,11 (m, 2H, CH₂), 3,69 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H, CH₂), 2,75 - 2,69 (m, 2H, CH₂), 2,69 - 2,63 (m, 2H, CH₂), 2,60 - 2,54 (m, 2H, CH₂), 1,86 - 1,78 (m, 2H, CH₂), 1,78 - 1,68 (m, 2H, CH₂). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₂₆H₂₆N₅O₂ [M+H]⁺: 466,2238, encontrado: 466,2236.

Ejemplo 74: *N*-(3-cianofenil)-4-(7,9,11-triazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6),9,11-tetraen-12-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxamida (127)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **G** usando **107.HCl** (50 mg, 0,16 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (3 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 100/0 hasta 40/60 para proporcionar el compuesto **127** (42 mg, 69 %) en forma de un sólido blanco. *R_f* (CH₂Cl₂/acetona 50/50) 0,4. Mp: degradación > 266 °C. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,97 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,57 - 7,30 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 4,34 - 4,13 (m, 2H), 3,72 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,94 - 2,81 (m, 4H), 2,76 (brs, 2H), 2,47 - 2,33 (m, 2H). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₂₂H₂₁N₆ O[M+H]⁺: 385,1771, encontrado: 385,1768.

Ejemplo 75: 4-(7,9,11-triazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6),9,11-tetraen-12-il)-*N*[(3(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxamida (128)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **G** usando la sal de amina **107.HCl** (50 mg, 0,15 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (3 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 100/0 hasta 50/50 para proporcionar

el compuesto **128** (55 mg, 80 %) en forma de un sólido blanco. R_f (CH₂Cl₂/acetona 50/50) 0,22. Mp: degradación 220 °C. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,90 (s, 1H, NH), 8,86 (s, 1H, NH), 8,57 (s, 1H, CH), 7,96 (s, 1H, CH), 7,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, CH), 7,48 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H, CH), 7,27 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, CH), 6,73 - 6,46 (m, 1H, CH), 4,31 - 4,23 (m, 2H, CH₂), 3,73 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H, CH₂), 2,95 - 2,81 (m, 4H, CH₂), 2,75 (brs, 2H, CH₂), 2,47 - 2,32 (m, 2H, CH₂). ¹⁹F RMN (235 MHz, DMSO-*d*₆) δ -61,26 (CF₃). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₂₂H₂₁F₃N₅O [M+H]⁺: 428,1693, encontrado: 428,1690.

Ejemplo 76: *N*-(3-etilfenil)-4-(7,9,11-triazatriciclo[6.4.0.0².6]dodeca-1(8),2(6),9,11-tetraen-12-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxamida (129)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **H** usando la sal de amina **107.HCl** (58 mg, 0,19 mmol) en THF (4 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 100/0 hasta 60/40 para proporcionar el compuesto **129** (45 mg, 75 %) en forma de un sólido amarillo claro. R_f (CH₂Cl₂/acetona 70/30) 0,24. Mp: degradación 192 °C. ¹H RMN (250 MHz, MeOD-*d*₄) δ 8,54 (s, 1H, CH), 7,35 - 7,10 (m, 3H, CH), 6,97 - 6,81 (m, 1H, CH), 6,48 (s, 1H, CH), 4,36 - 4,20 (m, 2H, CH₂), 3,79 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H, CH₂), 2,99 - 2,84 (m, 4H, CH₂), 2,80 (s, 2H, CH₂), 2,69 - 2,41 (m, 4H, CH₂), 1,23 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H, CH₃). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₂₃H₂₆N₅O [M+H]⁺: 388,2132, encontrado: 388,2130.

Ejemplo 77: *N*-(3-morfolinofenil)-4-(7,9,11-triazatriciclo[6.4.0.0².6]dodeca-1(8),2(6),9,11-tetraen-12-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxamida (130)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **H** usando la sal de amina **107.HCl** (51 mg, 0,16 mmol) en THF (4 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 100/0 hasta 40/60 para proporcionar **130** (40 mg, 67 %) en forma de un sólido amarillo claro. R_f (CH₂Cl₂/acetona 30/70) 0,32. Mp: degradación 250 °C. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,96 (s, 1H, NH), 8,57 (s, 1H, CH), 8,42 (s, 1H, NH), 7,30 - 6,90 (m, 3H, CH), 6,57 (brs, 2H, CH + CH), 4,24 (s, 2H, CH₂), 3,86 - 3,58 (m, 6H, CH₂), 3,05 (brs, 4H, CH₂), 2,87 (brs, 4H, CH₂), 2,73 (s, 2H, CH₂), 2,45 - 2,29 (m, 2H, CH₂). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₂₅H₂₉N₆O₂ [M+H]⁺: 445,2347, encontrado: 445,2347.

Ejemplo 78: *N*-[3-(dimetilcarbamoilamino(fenil))-4-(7,9,11-triazatriciclo[6.4.0.0².6]dodeca-1(8),2(6),9,11-tetraen-12-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)]-131

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **H** usando la sal de amina **107.HCl** (51 mg, 0,16 mmol) en THF (4 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona/MeOH desde 100/0/0 hasta 0/95/5 para proporcionar el compuesto **131** (37 mg, 62 %) en forma de un sólido blanco. R_f (acetona) 0,42. Mp: degradación 208 °C. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,99 (s, 1H, NH), 8,58 (s, 1H, CH), 8,52 (s, 1H, NH), 8,20 (s, 1H, NH), 7,66 (s, 1H, CH), 7,06 (s, 3H, CH), 6,57 (s, 1H, CH), 4,24 (s, 2H, CH₂), 3,69 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H, CH₂), 2,98 - 2,80 (m, 10H, 2x CH₃ + 2x CH₂), 2,73 (s, 2H, CH₂), 2,46 - 2,30 (m, 2H, CH₂). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₂₄H₂₈N₇O₂ [M+H]⁺: 446,2299, encontrado: 446,2300.

Ejemplo 79: *N*-[3-[(dimetilamino)metil]fenil]-4-(7,9,11-triaza-triciclo[6.4.0.0².6]dodeca-1(8),2(6),9,11-tetraen-12-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxamida (132)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **H** usando la sal de amina **107.HCl** (54 mg, 0,17 mmol) en THF (4 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona (NH₃ 0,1 % ac.) desde 100/0 hasta 86/14 para proporcionar el compuesto **132** (25 mg, 42 %) en forma de un sólido amarillo claro. R_f (CH₂Cl₂/MeOH/ NH₃ ac 91/9/0,1) 0,21. Mp: degradación 180 °C. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,97 (s, 1H, NH), 8,70 - 8,43 (m, 2H, NH + CH_{ar}), 7,50 (s, 1H, CH), 7,44 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, CH), 7,21 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H, CH), 6,91 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, CH), 6,57 (s, 1H, CH), 4,25 (s, 2H, CH₂), 3,70 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H, CH₂), 3,50 (s, 2H, CH₂), 3,08 - 2,80 (m, 4H, CH₂), 2,73 (s, 2H, CH₂), 2,45 - 2,32 (m, 2H, CH₂), 2,25 (s, 6H, CH₃). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₂₄H₂₉N₆O [M+H]⁺: 417,2397, encontrado: 417,2397.

Ejemplo 80: *N*-[3-(metilcarbamoil)fenil]-4-(7,9,11-triazatriciclo[6.4.0.0².6]dodeca-1(8),2(6),9,11-tetraen-12-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)]-133

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **H** usando la sal de amina **107.HCl** (53 mg, 0,17 mmol) en THF (4 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 100/0 hasta 10/90 para proporcionar el compuesto **133** (55 mg, 94 %) en forma de un sólido blanco. R_f (CH₂Cl₂/acetona 10/90) 0,27. Mp: degradación 228 °C. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,96 (s, 1H, NH), 8,74 (s, 1H, NH), 8,58 (s, 1H, CH), 8,39 - 8,28 (m, 1H, CH), 7,95 (s, 1H, CH), 7,68 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, CH), 7,47 - 7,22 (m, 2H, CH), 6,58 (s, 1H, CH), 4,27 (s, 2H, CH₂), 3,72 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H, CH₂), 2,94 - 2,81 (m, 4H, 2 x CH₂), 2,81 - 2,67 (m, 5H, CH₂, CH₃), 2,46 - 2,37 (m, 2H, CH₂). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₂₃H₂₅N₆O₂ [M+H]⁺: 417,2033, encontrado: 417,2034.

Ejemplo 81: *N*-[3-(dimetilcarbamoyl)fenil]-4-(7,9,11-triazatriciclo[6.4.0.0.2,6]dodeca-1(8),2(6),9,11-tetraen-12-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-[134]

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **H** usando la sal de amina **107.HCl** (52 mg, 0,17 mmol) en THF (4 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 100/0 hasta 05/95 para proporcionar el compuesto **134** (50 mg, 83 %) en forma de un sólido blanco. *R_f* (acetona) 0,21. Mp: degradación 245 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,96 (s, 1H, NH), 8,70 (s, 1H, NH), 8,57 (s, 1H, CH), 7,59 - 7,53 (m, 2H, CH), 7,30 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H, CH), 6,95 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, CH), 6,62 - 6,52 (m, 1H, CH), 4,28 - 4,24 (m, 2H, CH₂), 3,71 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H, CH₂), 3,03 - 2,81 (m, 10H, CH₃ + CH₂), 2,74 (m, 2H, CH₂), 2,48 - 2,34 (m, 2H, CH₂). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₂₄H₂₆N₆O₂[M+H]⁺: 431,2190, encontrado: 431,2189.

Ejemplo 82: *N*-[3-(metoximetoximetil)fenil]-4-(7,9,11-triazatriciclo[6.4.0.0.2,6]dodeca-1(8),2(6),9,11-tetraen-12-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-[135]

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **H** usando la sal de amina **107.HCl** (113 mg, 0,36 mmol) en THF (8 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 100/0 hasta 30/70 para proporcionar el compuesto **135** (120 mg, 92 %) en forma de un sólido blanco. *R_f* (CH₂Cl₂/acetona 30/70) 0,35. Mp: degradación 196 °C. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,95 (s, 1H, NH), 8,67 - 8,49 (m, 2H, NH + CH), 7,58 - 7,35 (m, 2H, CH), 7,21 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H, CH), 6,90 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H, CH), 6,65 - 6,43 (m, 1H, CH), 4,64 (s, 2H, CH₂), 4,47 (s, 2H, CH₂), 4,2 (s, 2H, CH₂), 3,70 (t, *J* = 5,3 Hz, 2H, CH₂), 3,30 (s, 3H, CH₃), 2,99 - 2,80 (m, 4H, CH₂), 2,73 (s, 2H, CH₂), 2,47 - 2,33 (m, 2H, CH₂). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₂₄H₂₈N₅O₃[M+H]⁺: 434,2187, encontrado: 434,2186.

Ejemplo 83: *N*-[3-(4-metoxifenil)fenil]-4-(7,9,11-triaza-6.4.0.0.2,6]dodeca-1(8),2(6),9,11-tetraen-12-il)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxamida (136)

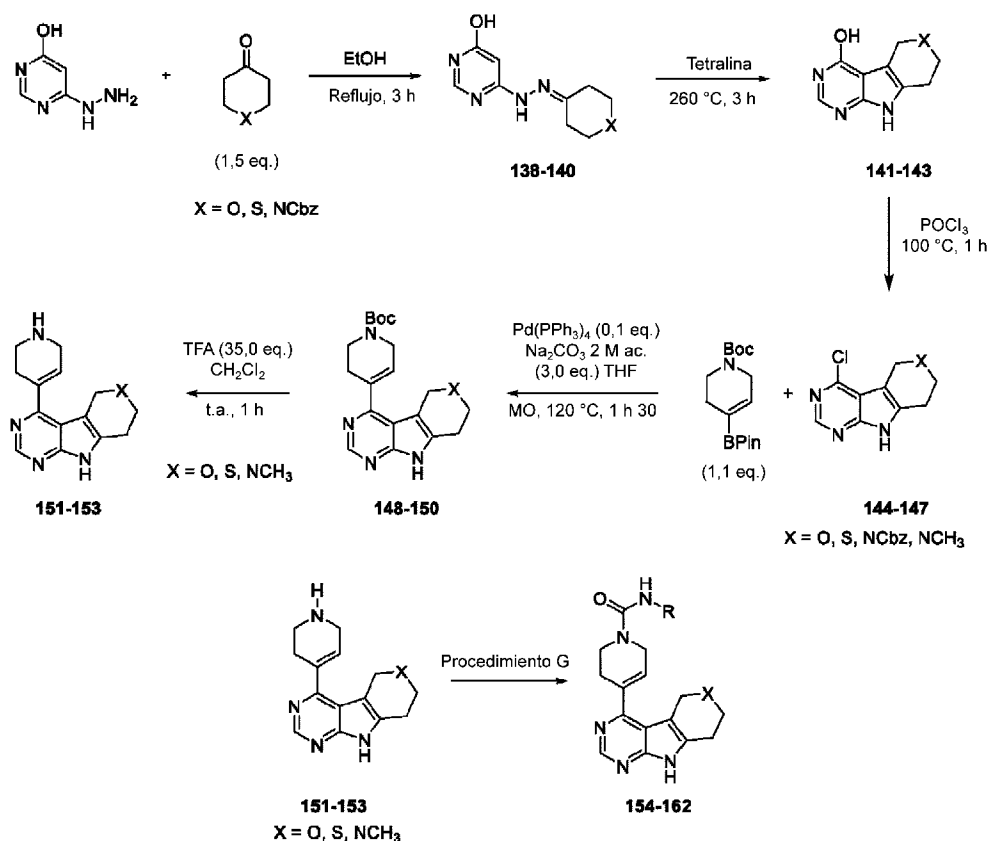
La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **H** usando **107.HCl** (48 mg, 0,15 mmol) en THF (3 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 100/0 hasta 10/90 para proporcionar el compuesto **136** (45 mg, 75 %) en forma de un sólido amarillo pálido. *R_f* (CH₂Cl₂/acetona 20/80) 0,56. Mp: degradación 240 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,96 (s, 1H, NH), 8,63 (s, 1H, NH), 8,58 (s, 1H, CH), 7,77 (s, 1H, CH), 7,55 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H, CH), 7,48 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, CH), 7,30 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H, CH), 7,19 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, CH), 7,02 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H, CH), 6,59 (s, 1H, CH), 4,27 (s, 2H, CH₂), 3,79 (s, 3H, CH₃), 3,73 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H, CH₂), 2,88 (s, 4H, CH₂), 2,75 (s, 2H, CH₂), 2,47 - 2,36 (m, 2H, CH₂). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₂₈H₂₈N₅O₂ [M+H]⁺: 466,2238, encontrado: 466,2240.

Ejemplo 84: *N*-[3-(3-metoxifenil)fenil]-4-(7,9,11-triazatriciclo[6.4.0.0.2,6]dodeca-1(8),2(6),9,11-tetraen-12-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-[137]

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **H** usando la sal de amina **107.HCl** (48 mg, 0,15 mmol) en THF (3 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 100/0 hasta 40/60 para proporcionar el compuesto **137** (34 mg, 57 %) en forma de un sólido blanco. *R_f* (CH₂Cl₂/acetona 40/60) 0,53. Mp: degradación 208 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,96 (s, 1H, NH), 8,65 (s, 1H, NH), 8,58 (s, 1H, CH), 7,80 (s, 1H, CH), 7,55 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, CH), 7,38 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H, CH), 7,33 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H, CH), 7,24 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, CH), 7,18 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, CH), 7,13 (s, 1H, CH), 6,94 (dd, *J* = 8,2, 2,5 Hz, 1H, CH), 6,59 (s, 1H, CH), 4,31 - 4,23 (m, 2H, CH₂), 3,82 (s, 3H, CH₃), 3,73 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H, CH₂), 2,97 - 2,84 (m, 4H, CH₂), 2,76 (s, 2H, CH₂), 2,47 - 2,37 (m, 2H, CH₂). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₂₈H₂₈N₅O₂ [M+H]⁺: 466,2238, encontrado: 466,2232.

Familia 7.

Derivados tricíclicos con un anillo heteroalquílico en las posiciones 2 y 3 de la pirrolopiridina y una hidropiridina no sustituida



Compuesto	Procedimiento general	Rendimiento (%)	X	R
154	G	83	S	
155	G	81	S	
156	G	82	S	
157	G	67	O	
158	G	72	O	
159	G	71	O	
160	G	68	NCH ₃	
161	G	53	NCH ₃	
162	G	50	NCH ₃	

6-(2-(tetrahydro-4H-tioplan-4-ylidene)hidrazinil)pirimidin-4-ol (138)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **A** usando 4-hidroxi-6-hidrazinilpirimidina (1,0 g, 7,93 mmol) y tetrahydro-4H-piran-4-ona (1,38 ml, 11,89 mmol, 1,5 equiv.) en EtOH (16 ml). El precipitado se filtró y se lavó con Et₂O (2 x 20 ml) para proporcionar el compuesto **138** (1,51 g, 85 %) en forma de un sólido blanco. *R_f* (CH₂Cl₂/acetona 50/50) 0,14. Mp: > 260 °C. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,67 (brs, 1H, OH), 9,77 (s, 1H, NH), 7,90 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H, CH), 5,56 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H, CH), 2,81 - 2,67 (m, 6H, 3 x CH₂), 2,61 - 2,53 (m, 2H, CH₂). HRMS (EI-MS): *m/z* calcd. para C₉H₁₃N₄OS [M+H]⁺: 225,0805, encontrado: 225,0804.

6-(2-(tetrahydro-4H-piran-4-iliden)hidrazinil)pirimidin-4-ol (139)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **A** usando 4-hidroxi-6-hidrazinilpirimidina (1,0 g, 7,93 mmol) y tetrahydro-4H-piran-4-ona (1,11 ml, 11,89 mmol, 1,5 equiv.) en EtOH (16 ml). El precipitado se filtró y se lavó con Et₂O (2 x 20 ml) para proporcionar el compuesto **139** (1,28 g, 77 %) en forma de un sólido beige. *R_f* (CH₂Cl₂/acetona 50/50) 0,06. Mp: > 260 °C. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,65 (brs, 1H, OH), 9,74 (s, 1H, NH), 7,89 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H, CH), 5,56 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H, CH), 3,73 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H, CH₂), 3,65 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H, CH₂), 2,55 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H, CH₂), 2,36 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H, CH₂). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₉H₁₃N₄O₂ [M+H]⁺: 209,1033, encontrado: 209,1032.

4-(2-(6-hidroxipirimidin-4-il)hidrazono)piperidina-1-carboxilato de bencilo (140)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **A** usando 4-hidroxi-6-hidrazinilpirimidina (1,0 g, 7,93 mmol) y 1-CBZ-4-piperidona (2,77 g, 11,89 mmol, 1,5 equiv.) en EtOH (16 ml). El precipitado se filtró y se lavó con Et₂O (2 x 20 ml) para proporcionar el compuesto **140** (2,41 g, 89 %) en forma de un sólido blanco. *R_f* (CH₂Cl₂/acetona 50/50) 0,11. Mp: 242 - 244 °C. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,67 (brs, 1H, OH), 9,72 (s, 1H, NH), 7,90 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H, CH), 7,50 - 7,19 (m, 5H, 5 x CH), 5,56 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H, CH), 5,10 (s, 2H, OCH₂), 3,60 - 3,47 (m, 4H, 2 x CH₂), 2,55 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H, CH₂), 2,41 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H, CH₂). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₁₇H₂₀N₅O₃ [M+H]⁺: 342,1561, encontrado: 342,1560.

5,7,8,9-tetrahidrotiopirano[3',4':4,5]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ol (141)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **B** usando hidrazona **138** (0,5 g, 2,23 mmol) en tetralina (10 ml). El precipitado se filtró y se lavó varias veces con PE (3 x 10 ml) y Et₂O (10 ml) para proporcionar el compuesto **141** (0,40 g, 86 %) en forma de un sólido marrón. *R_f* (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 90/9/1) 0,39. Mp: > 260 °C. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,70 (brs, 1H, OH), 11,60 (s, 1H, NH), 7,73 (s, 1H, CH), 3,85 - 3,76 (m, 2H, CH₂), 2,96 - 2,75 (m, 4H, 2 x CH₂). HRMS (EI-MS): *m/z* calcd. para C₉H₁₀N₃OS [M+H]⁺: 208,0539, encontrado: 208,0538.

5,7,8,9-tetrahidrotiopirano[3',4':4,5]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ol (142)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **B** usando hidrazona **139** (0,5 g, 2,40 mmol) en tetralina (10 ml). El precipitado se filtró y se lavó varias veces con PE (3 x 10 ml) y Et₂O (10 ml) para proporcionar el compuesto **142** (0,44 g, 95 %) en forma de un sólido marrón. *R_f* (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 90/9/1) 0,26. Mp: > 260 °C. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,73 (brs, 1H, OH), 11,67 (s, 1H, NH), 7,74 (s, 1H, CH), 4,79 - 4,65 (m, 2H, CH₂), 3,87 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H, CH₂), 2,66 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H, CH₂). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₉H₁₀N₃O₂ [M+H]⁺: 192,0768, encontrado: 192,0769.

4-hidroxi-5,7,8,9-tetrahydro-6H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxilato de bencilo (143)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **B** usando hidrazona **140** (0,5 g, 1,46 mmol) en tetralina (10 ml). El precipitado se filtró y se lavó varias veces con PE (3 x 10 ml) y Et₂O (10 ml) para proporcionar el compuesto **143** (0,45 g, 94 %) en forma de un sólido beige. *R_f* (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 90/9/1) 0,42. Mp: > 260 °C. ¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,76 (brs, 1H, OH), 11,70 (s, 1H, NH), 7,75 (s, 1H, H₂), 7,45 - 7,26 (m, 5H, 5xH), 5,12 (s, 2H, OCH₂), 4,61 (s, 2H, CH₂₍₅₎), 3,73 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H, CH₂₍₇₎), 2,68 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H, CH₂₍₈₎). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₁₇H₁₇N₄O₃ [M+H]⁺: 325,1295, encontrado: 325,1294.

4-cloro-5,7,8,9-tetrahidrotiopirano[3',4':4,5]pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (144)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **C** usando el triciclo **141** (1,0 g, 4,83 mmol) en POCl₃ (35 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 100/0 hasta 70/30 para proporcionar el compuesto **144** (0,74 g, 68 %) en forma de un sólido beige. *R_f* (CH₂Cl₂/acetona 60/40) 0,28. Mp: > 260 °C. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,34 (brs, 1H, NH), 8,46 (s, 1H, CH), 3,95 (s, 2H, CH₂), 3,03 - 2,92 (m, 4H, 2 x CH₂). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₉H₉ClN₃S [M+H]⁺: 226,0200, encontrado: 226,0200.

4-cloro-5,7,8,9-tetrahidropirano[3',4':4,5]pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (145)

En un matraz de fondo redondo, se suspendió **142** (0,2 g, 1,05 mmol) en CHCl_3 (4 ml) y se trató con 2 gotas de *N,N*-dimetilformamida y cloruro de oxalilo (0,4 ml, 4,73 mmol, 4,5 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 h. El disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (100 ml) y se agitó con una solución acuosa saturada de Na_2CO_3 (50 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH_2Cl_2 /acetona desde 100/0 hasta 50/50 para proporcionar el compuesto **145** (65 mg, 30 %) en forma de un sólido beige. R_f (CH_2Cl_2 /acetona 70/30) 0,34. Mp: > 260 °C. ^1H RMN (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,43 (s, 1H, NH), 8,79 - 8,13 (m, 1H, CH), 5,07 - 4,76 (m, 2H, CH_2), 3,96 (t, J = 5,4 Hz, 2H, CH_2), 2,90 - 2,75 (m, 2H, CH_2). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para $\text{C}_9\text{H}_9\text{ClN}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 210,0429, encontrado: 210,0428.

Clorhidrato de 4-cloro-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de bencilo (146)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **C** usando el triciclo **143** (1,0 g, 3,08 mmol) en POCl_3 (25 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH_2Cl_2 /acetona desde 80/20 hasta 20/80 para proporcionar el compuesto **146** (0,62 g, 53 %) en forma de un sólido blanco. R_f (CH_2Cl_2 /acetona 60/40) 0,31. Mp: 180 - 182 °C. ^1H RMN (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,45 (s, 1H, NH), 8,48 (s, 1H, CH), 7,52 - 7,22 (m, 5H, 5 x CH), 5,14 (s, 2H, OCH_2), 5,00 (brs, 1H, H^+), 4,87 - 4,64 (m, 2H, CH_2), 3,93 - 3,69 (m, 2H, CH_2), 2,91 - 2,78 (m, 2H, CH_2). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 343,0956, encontrado: 343,0954.

4-cloro-6-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina (147)

En un matraz de fondo redondo, se disolvió **146** (2,3 g, 6,71 mmol) en THF anhidro (90 ml) bajo argón y la solución se enfrió a 0 °C durante 10 minutos. Después, se añadió lentamente LiAlH_4 (1,27 g, 33,55 mmol, 5,0 equiv.), la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos adicionales y 2 h a temperatura ambiente. Se añadieron sucesivamente gota a gota agua (2 ml), una solución acuosa 2 M de NaOH (2 ml) y H_2O (2 ml) a la mezcla. El precipitado se filtró en una capa de Celite y se lavó con MeOH (50 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida y la mezcla de reacción bruta se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un sistema de gradiente de disolventes de CH_2Cl_2 /MeOH desde 95/5 hasta 85/15 para proporcionar el compuesto **147** (1,18 g, 79 %) en forma de un sólido blanco. R_f (CH_2Cl_2 /MeOH 90/10) 0,17. Mp: 250 - 252 °C. ^1H RMN (250 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ 8,42 (s, 1H, CH), 3,86 - 3,82 (m, 2H, CH_2), 2,99 - 2,85 (m, 4H, 2 x CH_2), 2,57 (s, 3H, NCH_3). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ClN}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 223,0745, encontrado: 223,0745.

4-(5,7,8,9-tetrahidropirano[3',4':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (148)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **D** usando el triciclo clorado **144** (0,35 g, 1,55 mmol) y el éster de pinacol del ácido *N*-Boc-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-borónico (0,52 g, 1,71 mmol, 1,1 equiv.) en THF (9 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH_2Cl_2 /acetona desde 90/10 hasta 40/60 para proporcionar el compuesto **148** (0,49 g, 85 %) en forma de un sólido blanco. R_f (CH_2Cl_2 /acetona 80/20) 0,21. Mp: 211 - 213 °C. ^1H RMN (250 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ 8,57 (s, 1H, CH), 6,06 - 5,95 (m, 1H, CH), 4,21 - 4,10 (m, 2H, CH_2), 3,76 - 3,66 (m, 4H, 2 x CH_2), 3,10 - 2,93 (m, 4H, 2 x CH_2), 2,69 - 2,56 (m, 2H, CH_2), 1,51 (s, 9H, 3 x CH_3). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 373,1693, encontrado: 373,1693.

4-(5,7,8,9-tetrahidropirano[3',4':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (149)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **D** usando el triciclo clorado **145** (0,35 g, 1,67 mmol) y el éster de pinacol del ácido *N*-Boc-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-borónico (0,57 g, 1,84 mmol, 1,1 equiv.) en THF (9 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH_2Cl_2 /acetona desde 90/10 hasta 60/40 para proporcionar el compuesto **149** (0,53 g, 89 %) en forma de un sólido blanco. R_f (CH_2Cl_2 /acetona 80/20) 0,27. Mp: 236 - 238 °C. ^1H RMN (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,02 (s, 1H, NH), 8,61 (s, 1H, CH), 6,11 - 5,94 (m, 1H, CH), 4,67 (s, 2H, CH_2), 4,11 - 4,00 (m, 2H, CH_2), 4,01 - 3,90 (m, 2H, CH_2), 3,63 - 3,50 (m, 2H, CH_2), 2,89 - 2,79 (m, 2H, CH_2), 2,64 - 2,56 (m, 2H, CH_2), 1,45 (s, 9H, 3 x CH_3). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 357,1921, encontrado: 357,1921.

4-(6-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (150)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **D** usando el triciclo clorado **147** (0,35 g, 1,58 mmol) y el éster de pinacol del ácido *N*-Boc-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-borónico (0,54 g, 1,73 mmol, 1,1 equiv.) en THF (9 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH_2Cl_2 /acetona/ NH_4OH desde 70/28/2 hasta 0/98/2. Tras la evaporación, el producto se disolvió en CH_2Cl_2 (20 ml), el pH se ajustó a 7 mediante la adición de una solución acuosa 1 M de HCl. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto **150** (0,46 g, 79 %) en forma de un sólido rosa. R_f (CH_2Cl_2 /acetona/ NH_4OH 70/28/2) 0,18. Mp: 210 - 212 °C. ^1H RMN (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,90 (s, 1H, NH), 8,57 (s, 1H, CH), 6,09 - 5,96 (m, 1H, CH), 4,05 (s, 2H, CH_2), 3,57 (t, J =

5,4 Hz, 2H, CH₂), 3,40 (s, 2H, CH₂), 2,86 - 2,77 (m, 2H, CH₂), 2,75 - 2,65 (m, 2H, CH₂), 2,63 - 2,54 (m, 2H, CH₂), 2,39 (s, 3H, NCH₃), 1,44 (s, 9H, 3 x CH₃). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para C₂₀H₂₈N₅O₂ [M+H]⁺: 370,2238, encontrado: 370,2236.

5 4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-5,7,8,9-tetrahidrotiopirano[3',4':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina (151)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **F1** usando el compuesto protegido con *N*-Boc **148** (1,0 g, 2,68 mmol) en CH₂Cl₂ (80 ml). La reacción se completó después de 1 h. El tratamiento dio el compuesto **151** (0,56 g, 98 %) en forma de un sólido beige. Mp: 241 - 243 °C. ¹H RMN (250 MHz, MeOD-*d*₄) δ 8,56 (s, 1H, CH), 6,01 (tt, *J* = 3,2, 1,8 Hz, 1H, CH), 3,83 - 3,74 (m, 2H, CH₂), 3,53 (dt, *J* = 2,9 Hz, *J* = 2,9 Hz, 2H, CH₂), 3,10 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H, CH₂), 3,08 - 2,95 (m, 4H, 2 x CH₂), 2,63 - 2,51 (m, 2H, CH₂). HRMS (EI-MS): m/z calcd. para C₁₄H₁₇N₄S [M+H]⁺: 273,1168, encontrado: 273,1168.

15 4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-5,7,8,9-tetrahidropirano[3',4':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina (152)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **F1** usando el compuesto protegido con *N*-Boc **149** (1,0 g, 2,81 mmol) en CH₂Cl₂ (80 ml). La reacción se completó después de 1 h. El tratamiento dio el compuesto **152** (0,60 g, 83 %) en forma de un sólido blanquecino. Mp: 231 - 233 °C. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,01 (brs, 1H, NH), 8,59 (s, 1H, CH), 6,07 - 5,97 (m, 1H, CH), 4,72 - 4,62 (m, 2H, CH₂), 3,95 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H, CH₂), 3,52 - 3,45 (m, 2H, CH₂), 3,02 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H, CH₂), 2,88 - 2,76 (m, 2H, CH₂), 2,58 - 2,47 (m, 2H, CH₂). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para C₁₄H₁₇N₄O [M+H]⁺: 257,1397, encontrado: 257,1396.

25 6-metil-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina (153)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **F1** usando el compuesto protegido con *N*-Boc **150** (1,0 g, 2,71 mmol) en CH₂Cl₂ (80 ml). La reacción se completó después de 1 h. El tratamiento dio el compuesto **153** (0,61 g, 84 %) en forma de un sólido beige. Mp: degradación 226 °C. ¹H RMN (250 MHz, MeOD-*d*₄) δ 8,58 (s, 1H, CH), 6,11 - 6,04 (m, 1H, CH), 3,69 - 3,57 (m, 4H, 2 x CH₂), 3,21 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H, CH₂), 3,04 - 2,86 (m, 4H, 2 x CH₂), 2,72 - 2,63 (m, 2H, CH₂), 2,54 (s, 3H, NCH₃). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para C₁₅H₂₀N₅ [M+H]⁺: 270,1713, encontrado: 270,1713.

35 Ejemplo 85: *N*-(3-fluorofenil)-4-(5,7,8,9-tetrahidrotiopirano[3',4':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxamida (154)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **G** usando la amina **151** (70 mg, 0,26 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (3 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 90/10 hasta 20/80 para proporcionar el compuesto **154** (86 mg, 83 %) en forma de un sólido beige. *R_f* (CH₂Cl₂/acetona 40/60) 0,27. Mp: degradación 200 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,96 (brs, 1H, NH), 8,77 (brs, 1H, NH), 8,61 (s, 1H, CH), 7,48 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H, CH), 7,35 - 7,22 (m, 2H, 2 x CH), 6,75 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H, CH), 6,13 - 5,99 (m, 1H, CH), 4,27 - 4,17 (m, 2H, CH₂), 3,84 - 3,65 (m, 4H, 2 x CH₂), 3,05 - 2,91 (m, 4H, 2 x CH₂), 2,74 - 2,63 (m, 2H, CH₂). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -112,9 (s). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para C₂₁H₂₁FN₅OS [M+H]⁺: 410,1445, encontrado: 410,1440.

45 Ejemplo 86: *N*-(3-clorofenil)-4-(5,7,8,9-tetrahidrotiopirano[3',4':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxamida (155)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **G** usando la amina **151** (70 mg, 0,26 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (3 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 80/20 hasta 10/90 para proporcionar el compuesto **155** (89 mg, 81 %) en forma de un sólido marrón. *R_f* (CH₂Cl₂/acetona 40/60) 0,28. Mp: degradación 206 °C. ¹H RMN (250 MHz, MeOD-*d*₄) δ 8,59 (s, 1H, CH), 7,74 - 7,67 (m, 1H, CH), 7,42 - 7,33 (m, 1H, CH), 7,23 - 7,12 (m, 2H, 2 x CH), 6,06 (s, 2H, CH), 4,33 - 4,24 (m, 2H, CH₂), 3,82 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H, CH₂), 3,77 (s, 2H, CH₂), 3,11 - 2,96 (m, 4H, 2 x CH₂), 2,73 (s, 2H, CH₂). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para C₂₁H₂₁ClN₅OS [M+H]⁺: 426,1150, encontrado: 426,1147.

55 Ejemplo 87: *N*-(3-bromofenil)-4-(5,7,8,9-tetrahidrotiopirano[3',4':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxamida (156)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **G** usando la amina **151** (70 mg, 0,26 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (3 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 80/20 hasta 10/90 para proporcionar el compuesto **156** (99 mg, 82 %) en forma de un sólido marrón. *R_f* (CH₂Cl₂/acetona 40/60) 0,28. Mp: degradación 220 °C. ¹H RMN (250 MHz, MeOD-*d*₄) δ 8,61 (s, 1H, CH), 7,56 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H, CH), 7,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, CH), 7,24 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H, CH), 7,01 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, CH), 6,12 - 6,04 (m, 1H, CH), 4,34 - 4,24 (m, 2H, CH₂), 3,83 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H, CH₂), 3,77 (s, 2H, CH₂), 3,12 - 2,93 (m, 4H, 2 x CH₂), 2,79 - 2,67 (m, 2H, CH₂). HRMS (EI-MS) m/z calcd. para C₂₁H₂₁BrN₅OS [M+H]⁺: 470,0645, encontrado: 470,0639.

Ejemplo 88: *N*-(3-fluorofenil)-4-(5,7,8,9-tetrahidropirano[3',4':4,5]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxamida (157)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **G** usando la amina **152** (60 mg, 0,16 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (3 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 80/20 hasta 20/80 para proporcionar el compuesto **157** (42 mg, 67 %) en forma de un sólido beige. *R_f* (CH₂Cl₂/acetona 50/50) 0,25. Mp: 223 - 225 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,02 (brs, 1H, NH), 8,78 (brs, 1H, NH), 8,62 (s, 1H, CH), 7,48 (dt, *J* = 12,3 Hz, *J* = 2,2 Hz, 1H, CH), 7,32 - 7,21 (m, 2H, 2 x CH), 6,79 - 6,71 (m, 1H, CH), 6,11 - 6,06 (m, 1H, CH), 4,69 (s, 2H, CH₂), 4,30 - 4,14 (m, 2H, CH₂), 3,96 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H, CH₂), 3,71 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H, CH₂), 2,86 - 2,78 (m, 2H, CH₂), 2,71 - 2,62 (m, 2H, CH₂). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -112,9 (s). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₂₁H₂₁FN₅O₂ [M+H]⁺: 394,1674, encontrado: 394,1673.

Ejemplo 89: *N*-(3-clorofenil)-4-(5,7,8,9-tetrahidropirano[3',4':4,5]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxamida (158)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **G** usando la amina **152** (60 mg, 0,16 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (3 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 80/20 hasta 20/80 para proporcionar el compuesto **158** (47 mg, 72 %) en forma de un sólido beige. *R_f* (CH₂Cl₂/acetona 50/50) 0,28. Mp: 224 - 226 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,03 (brs, 1H, NH), 8,76 (brs, 1H, NH), 8,62 (s, 1H, CH), 7,69 (t, *J* = 2,2 Hz, 1H, CH), 7,44 (dd, *J* = 8,2 Hz, *J* = 2,1 Hz, 1H, CH), 7,26 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H, CH), 6,98 (dd, *J* = 7,8 Hz, *J* = 2,1 Hz, 1H, CH), 6,13 - 6,06 (m, 1H, CH), 4,69 (s, 2H, CH₂), 4,26 - 4,17 (m, 2H, CH₂), 3,96 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H, CH₂), 3,71 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H, CH₂), 2,86 - 2,79 (m, 2H, CH₂), 2,73 - 2,62 (m, 2H, CH₂). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₂₁H₂₁ClN₅O₂ [M+H]⁺: 410,1378, encontrado: 410,1377.

Ejemplo 90: *N*-(3-bromofenil)-4-(5,7,8,9-tetrahidropirano[3',4':4,5]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxamida (159)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **G** usando la amina **152** (60 mg, 0,16 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (3 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 80/20 hasta 20/80 para proporcionar el compuesto **159** (52 mg, 71 %) en forma de un sólido beige. *R_f* (CH₂Cl₂/acetona 50/50) 0,27. Mp: 219 - 221 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,03 (brs, 1H, NH), 8,74 (brs, 1H, NH), 8,62 (s, 1H, CH), 7,83 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H, CH), 7,49 (dd, *J* = 8,1 Hz, *J* = 2,0 Hz, 1H, CH), 7,20 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H, CH), 7,11 (dd, *J* = 7,9 Hz, *J* = 1,9 Hz, 1H, CH), 6,13 - 6,04 (m, 1H, CH), 4,69 (s, 2H, CH₂), 4,25 - 4,16 (m, 2H, CH₂), 3,96 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H, CH₂), 3,71 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H, CH₂), 2,83 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H, CH₂), 2,71 - 2,63 (m, 2H, CH₂). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₂₁H₂₁BrN₅O₂ [M+H]⁺: 454,0873, encontrado: 454,0870.

Ejemplo 91: *N*-(3-fluorofenil)-4-(6-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirido[3',4':4,5]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxamida (160)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **G** usando la amina **153** (40 mg, 0,15 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (3 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/MeOH desde 98/2 hasta 82/18 para proporcionar el compuesto **160** (41 mg, 68 %) en forma de un sólido beige. *R_f* (CH₂Cl₂/MeOH 85/15) 0,16. Mp: degradación 191 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,25 (brs, 1H, NH), 8,90 (brs, 1H, NH), 8,67 (s, 1H, CH), 7,51 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H, CH), 7,39 - 7,16 (m, 2H, 2 x CH), 6,75 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H, CH), 6,19 - 6,00 (m, 1H, CH), 4,26 (s, 2H, CH₂), 4,11 (s, 2H, CH₂), 3,75 (s, 2H, CH₂), 3,40 - 3,28 (m, 2H, CH₂), 3,07 (s, 2H, CH₂), 2,80 (s, 3H, NCH₃), 2,71 (s, 2H, CH₂). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -112,9 (s). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₂₂H₂₄FN₆O [M+H]⁺: 407,1990, encontrado: 407,1988.

Ejemplo 92: *N*-(3-clorofenil)-4-(6-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirido[3',4':4,5]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxamida (161)

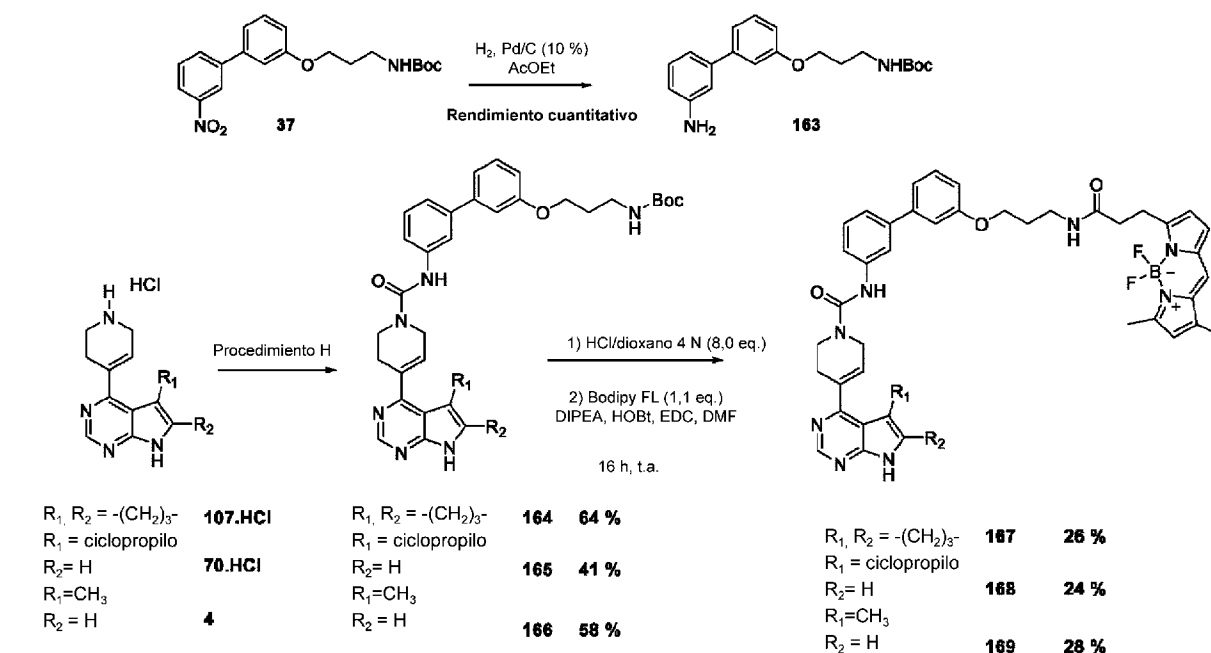
La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **G** usando la amina **153** (70 mg, 0,26 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (3 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/MeOH desde 98/2 hasta 82/18 para proporcionar el compuesto **161** (58 mg, 53 %) en forma de un sólido beige. *R_f* (CH₂Cl₂/MeOH 85/15) 0,16. Mp: degradación 193 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,21 (brs, 1H, NH), 8,93 (brs, 1H, NH), 8,65 (s, 1H, CH), 7,73 (s, 1H, CH), 7,49 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, CH), 7,26 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H, CH), 6,98 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, CH), 6,13 - 6,05 (m, 1H, CH), 4,26 (s, 2H, CH₂), 3,99 (s, 2H, CH₂), 3,79 - 3,70 (m, 2H, CH₂), 3,28 - 3,16 (m, 2H, CH₂), 3,04 (s, 2H, CH₂), 2,78 - 2,64 (m, 5H, NCH₃ + CH₂). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₂₂H₂₄ClN₆O [M+H]⁺: 423,1695, encontrado: 423,1694.

Ejemplo 93: *N*-(3-bromofenil)-4-(6-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirido[3',4':4,5]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxamida (162)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **G** usando la amina **153** (70 mg, 0,26 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (3 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/MeOH desde 98/2 hasta 82/18 para proporcionar el compuesto **162** (61 mg, 50 %) en forma de un sólido beige. *R_f* (CH₂Cl₂/MeOH 85/15) 0,17. Mp: degradación 191 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,05 (brs, 1H, NH), 8,90 (brs, 1H, NH), 8,61 (s, 1H, CH), 7,87 (s, 1H, CH), 7,54 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, CH), 7,20 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H, CH), 7,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, CH), 6,14 - 6,05 (m, 1H, CH), 4,23 (s, 2H, CH₂), 3,79 - 3,58 (m, 4H, 2 x CH₂), 2,90 (s, 4H, 2 x CH₂), 2,72 - 2,62 (m, 2H, CH₂), 2,50 (s, 3H, NCH₃). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₂₂H₂₄BrN₆O [M+H]⁺: 467,1189, encontrado: 467,1183.

Familia 8.

Sondas fluorescentes sintetizadas a partir de inhibidores de LIMK/Rock para pruebas celulares



N-[3-[3-(3-aminofenil)fenoxi]propil]carbamato de terc-butilo (**163**)

El compuesto **37** (377 mg, 1,01 mmol) se suspendió en 30 ml de EtOAc en un reactor de hidrogenación. A continuación, se añadió Pd/C (11 mg, 0,10 mmol, 0,1 equiv.) y la reacción se agitó bajo 10 bar de hidrógeno durante 48 h. La mezcla de reacción se filtró luego sobre Celite y se concentró a presión reducida para dar el compuesto **163** en forma de un aceite amarillo (0,345 g, cantidad) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. *R_f* (EP/Et₂O 80/20) 0,11. ¹H RMN (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 7,29 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H, CH), 7,18 - 7,07 (m, 3H, CH), 6,98 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H, CH), 6,95 - 6,90 (m, 1H, CH), 6,89 - 6,85 (m, 1H, CH), 6,73 - 6,67 (m, 1H, CH), 4,03 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H, CH₂), 3,23 (q, *J* = 6,3 Hz, 2H, CH₂), 1,93 (p, *J* = 6,3 Hz, 2H, CH₂), 1,44 (s, 9H, 3 x CH₃). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₂₀H₂₇N₂O₃ [M+H]⁺: 343,2016, encontrado: 343,2011.

(3-((3'-((4-(5,6,7,8-tetrahidrociclopenta[4,5]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)oxi)propil]carbamato de *terc*-butilo (**164**)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **H** usando el compuesto **163** (309 mg, 0,90 mmol) y amina **107.HCl** (300 mg, 1,08 mmol, 1,2 equiv.) en THF (13 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 90/10 hasta 50/50 para proporcionar el compuesto **164** (350 mg, 64 %) en forma de un sólido beige. *R_f* (CH₂Cl₂/acetona 50/50) 0,41. Mp: degradación 120 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,96 (s, 1H, NH), 8,64 (s, 1H, NH), 8,58 (s, 1H, CH), 7,80 (t, *J* = 1,88 Hz, 1H, CH), 7,59 - 7,54 (m, 1H, CH), 7,40 - 7,29 (m, 2H, CH), 7,27 - 7,21 (m, 1H, CH), 7,20 - 7,16 (m, 1H, CH), 7,14 - 7,10 (m, 1H, CH), 6,96 - 6,88 (m, 2H, CH + NH), 6,66 - 6,56 (m, 1H, CH), 4,28 (d, *J* = 3,0 Hz, 2H, CH₂), 4,04 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H, CH₂), 3,73 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H, CH₂), 3,11 (q, *J* = 6,6 Hz, 2H, CH₂), 2,95 - 2,83 (m, 4H, 2 x CH₂), 2,79 - 2,72 (m, 2H, CH₂), 2,43 (p, *J* = 7,28 Hz, 2H, CH₂), 1,86 (p, *J* = 6,6 Hz, 2H, CH₂), 1,37 (s, 9H, 3 x CH₃). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₃₅H₄₁N₆O₄ [M+H]⁺: 609,3184, encontrado: 609,3180.

N-[3-[3-[4-(5-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carbonil]amino]fenil]fenoxi]propil]carbamato de *terc*-butilo (**165**)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **H** usando el compuesto **163** (210 mg, 0,61 mmol) y amina **70.HCl** (205 mg, 0,74 mmol, 1,2 equiv.) en THF (13 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 90/10 hasta 50/50 para proporcionar el compuesto **165** (152 mg, 41 %) en forma de un sólido beige. *R_f* (CH₂Cl₂/acetona 50/50) 0,36. Mp: degradación 113 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,84 (s, 1H, NH), 8,65 (s, 2H, NH + CH), 7,80 (s, 1H, CH), 7,55 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, CH), 7,40 - 7,29 (m, 2H, CH), 7,26 - 7,22 (m, 2H, 2 x CH), 7,18 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, CH), 7,12 (s, 1H, CH), 6,96 - 6,86 (m, 2H, NH + CH), 6,32 - 6,26 (m, 1H, CH), 4,30 - 4,20 (m, 2H, CH₂), 4,04 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H, CH₂), 3,77 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H, CH₂), 3,11 (q, *J* = 6,5 Hz, 2H, CH₂), 2,81 - 2,66 (m, 2H, CH₂), 1,93 - 1,80 (m, 3H, CH + CH₂), 1,37 (s, 9H, 3 x CH₃), 0,86 - 0,76 (m, 2H, CH₂), 0,66 - 0,57 (m, 2H, CH₂). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₃₅H₄₁N₆O₄[M+H]⁺: 609,3184, encontrado: 609,3180.

N-[3-[3-[4-(5-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,6-dihidro-2*H*-piridina-1-carbonil]amino]fenil]fenoxil]propil]carbamato de *tert*-butilo (166)

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general **H** usando el compuesto **163** (300 mg, 0,88 mmol) y amina **4** (263 mg, 1,05 mmol, 1,2 equiv.) en THF (13 ml). La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 90/10 hasta 50/50 para proporcionar el compuesto **166** (294 mg, 58 %) en forma de un sólido beige. *R_f* (CH₂Cl₂/acetona 50/50) 0,32. Mp: degradación 105 °C. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,83 (s, 1H, NH), 8,67 (s, 1H, NH), 8,65 (s, 1H, CH), 7,81 (s, 1H, CH), 7,57 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, CH), 7,42 - 7,08 (m, 6H, 6 x CH), 6,97 - 6,84 (m, 2H, CH + NH), 6,06 (s, 1H, CH), 4,35 - 4,20 (m, 2H, CH₂), 4,04 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H, CH₂), 3,76 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H, CH₂), 3,21 - 3,02 (m, 2H, CH₂), 2,77 - 2,63 (m, 2H, CH₂), 2,25 (s, 3H, CH₃), 1,87 (p, *J* = 6,6 Hz, 2H, CH₂), 1,37 (s, 9H, 3 x CH₃). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₃₃H₃₉N₆O₄ [M+H]⁺: 583,3027, encontrado: 583,3018.

N-(3'-(3-(3-(5,5-difluoro-7,9-dimetil-5*H*-dipirrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinin-3-il)propanamido)propoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-(5,6,7,8-tetrahidro ciclopenta[4,5]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxamida (167)

Se añadió lentamente una solución de HCl (4 N en dioxano, 0,164 ml, 8 equiv.) a una solución de urea **164** (50 mg, 0,08 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó mediante CCF. El disolvente se evaporó después a presión reducida y la sal de amina bruta se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Se añadió DMF anhidra (10 ml) y la reacción se puso en atmósfera de Ar. Luego se añadieron DIPEA (0,086 ml, 0,49 mmol, 6,0 equiv.), HOBt (33 mg, 0,25 mmol, 3,0 equiv.) y ácido 3-(5,5-difluoro-7,9-dimetil-5*H*-dipirrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinin-3-il)propanoico (26 mg, 0,09 mmol, 1,1 equiv.) seguido de EDC (38 mg, 43 µl, 0,25 mmol, 3,0 equiv.). La reacción se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (3 ml) y la capa acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 10 ml). Las fase orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/acetona desde 100/0 hasta 70/30 para proporcionar el compuesto **167** (16 mg, 25 %) en forma de un sólido rojo. *R_f* (CH₂Cl₂/acetona 50/50) 0,18. Mp: degradación 103 °C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9,63 (s, 1H, NH), 8,71 (s, 1H, CH), 7,57 (s, 1H, CH), 7,53 - 7,47 (m, 1H, CH), 7,34 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H, CH), 7,29 - 7,23 (m, 2H, 2 x CH), 7,19 - 7,14 (m, 1H, CH), 7,06 - 7,03 (m, 1H, CH), 6,94 (s, 1H, CH), 6,82 - 6,78 (m, 2H, NH + CH), 6,76 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H, CH), 6,54 - 6,50 (m, 1H, CH), 6,24 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H, CH), 6,14 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H, NH), 6,06 (s, 1H, CH), 4,30 (d, *J* = 3,0 Hz, 2H, CH₂), 3,93 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH₂), 3,79 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H, CH₂), 3,42 (q, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH₂), 3,27 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H, CH₂), 2,95 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH₂), 2,92 - 2,83 (m, 4H, 2 x CH₂), 2,66 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H, CH₂), 2,58 - 2,43 (m, 5H, CH₂ + CH₃), 2,17 (s, 3H, CH₃), 1,92 (p, *J* = 6,3 Hz, 2H, CH₂). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₄₄H₄₆BF₂N₈O₃ [M+H]⁺: 783,3749, encontrado: 783,3754.

N-(3'-(3-(3-(5,5-difluoro-7,9-dimetil-5*H*-dipirrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinin-3-il)propanamido)propoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-(5-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxamida (168)

Se añadió lentamente una solución de HCl (4 N en dioxano, 0,26 ml, 8 equiv.) a una solución de urea **165** (81 mg, 0,13 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó mediante CCF. El disolvente se evaporó después a presión reducida y la sal de amina bruta se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Se añadió DMF anhidra (10 ml) y la reacción se puso en atmósfera de Ar. Luego se añadieron DIPEA (0,140 ml, 0,80 mmol, 6,0 equiv.), HOBt (54 mg, 0,40 mmol, 3,0 equiv.) y ácido 3-(5,5-difluoro-7,9-dimetil-5*H*-dipirrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinin-3-il)propanoico (43 mg, 0,15 mmol, 1,1 equiv.) seguido de EDC (71,2 µl, 0,40 mmol, 3,0 equiv.). La reacción se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (3 ml) y la capa acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 10 ml). Las fase orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/MeOH desde 100/0 hasta 90/10 para proporcionar el compuesto **168** (25 mg, 24 %) en forma de un sólido rojo. *R_f* (CH₂Cl₂/acetona 90/10) 0,52. Mp: degradación 138 °C. ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 10,18 (brs, 1H, NH), 8,80 (s, 1H, CH), 7,60 - 7,54 (m, 1H, CH), 7,50 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, CH), 7,33 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H, CH), 7,26 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H, 2 x CH), 7,15 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, CH), 7,04 - 7,01 (m, 1H, CH), 7,01 - 6,95 (m, 2H, CH + NH), 6,94 (s, 1H, CH), 6,82 - 6,73 (m, 2H, 2 x CH), 6,28 - 6,15 (m, 3H, 2 x CH, NH), 6,05 (s, 1H, CH), 4,32 - 4,18 (m, 2H, CH₂), 3,91 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH₂), 3,82 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H,

CH₂), 3,41 (q, *J* = 6,3 Hz, 2H, CH₂), 3,26 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H, CH₂), 2,84 (s, 2H, CH₂), 2,65 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H, CH₂), 2,48 (s, 3H, CH₃), 2,16 (s, 3H, CH₃), 1,91 (p, *J* = 6,0 Hz, 2H, CH₂), 1,85 - 1,74 (m, 1H, CH), 0,91 - 0,78 (m, 2H, CH₂), 0,62 - 0,51 (m, 2H, CH₂). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₄₄H₄₆BF₂N₃O₃ [M+H]⁺: 783,3749, encontrado: 783,3755.

- 5 *N*-(3'-(3-(3-(5,5-difluoro-7,9-dimetil-5*H*-dipirrol[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinin-3-il)propanamido)propoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-(5-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxamida (169)

Se añadió lentamente una solución de HCl (4 N en dioxano, 0,34 ml, 8 equiv.) a una solución de urea **166** (100 mg, 0,17 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml) a 0 °C y se agitó a t.a. hasta que la reacción se completó por CCF. El disolvente se evaporó después a presión reducida y la sal de amina bruta se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Se añadió DMF anhidra (12 ml) y la reacción se puso en atmósfera de Ar. Luego se añadieron DIPEA (0,18 ml, 1,03 mmol, 6,0 equiv.), HOBt (70 mg, 0,52 mmol, 3,0 equiv.) y ácido 3-(5,5-difluoro-7,9-dimetil-5*H*-dipirrol[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinin-3-il)propanoico (55 mg, 0,19 mmol, 1,1 equiv.) seguido de EDC (91 µl, 0,52 mmol, 3,0 equiv.). La reacción se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (4 ml) y la capa acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 15 ml). Las fase orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente en gradiente de CH₂Cl₂/MeOH desde 100/0 hasta 90/10 para proporcionar el compuesto **169** (37 mg, 28 %) en forma de un sólido rojo. *R_f* (CH₂Cl₂/acetona 95/5) 0,25. Mp: 130 °C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,70 (s, 1H, NH), 8,80 (s, 1H, CH), 7,60 - 7,55 (m, 1H, CH), 7,52 - 7,48 (m, 1H, CH), 7,34 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H, CH), 7,30 - 7,23 (m, 2H, CH), 7,19 - 7,14 (m, 1H, CH), 7,08 (brs, 1H, CH), 7,04 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H, CH), 6,95 (brs, 1H, CH), 6,86 (brs, 1H, NH), 6,80 (dd, *J* = 8,2, 2,5 Hz, 1H, CH), 6,75 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H, CH), 6,23 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H, CH), 6,16 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H, NH), 6,06 (s, 1H, CH), 5,99 (s, 1H, CH), 4,27 (d, *J* = 2,9 Hz, 2H, CH₂), 3,93 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH₂), 3,82 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H, CH₂), 3,42 (q, *J* = 6,3 Hz, 2H, CH₂), 3,26 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H, CH₂), 2,87 - 2,77 (m, 2H, CH₂), 2,65 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H, CH₂), 2,48 (s, 3H, CH₃), 2,26 (s, 3H, CH₃), 2,17 (s, 3H, CH₃), 1,92 (p, *J* = 6,3 Hz, 2H, CH₂). HRMS (EI-MS) *m/z* calcd. para C₄₂H₄₄BF₂N₃O₃ [M+H]⁺ 757,3593; encontrado: 757,3592.

Estudios biológicos

1. Ensayos *in vitro*

1.1. Inhibición de LIMK1 y LIMK2

La inhibición de LIMK1 y LIMK2 se midió con el “ensayo de unión Lanthascreen® Eu” (Life Technologies). Este ensayo TR-FRET se basa en la competencia entre un trazador fluorescente y el inhibidor que se va a analizar, lo que permite determinar una constante de inhibición, *K_i*.

Se han ensayado 133 compuestos. Una docena de estos compuestos tienen su *K_i* por debajo de 10 nM y aproximadamente cincuenta por debajo de 50 nM. Estos resultados son muy prometedores, ya que los valores de *K_i* de los compuestos de referencia LIMK13 y LX7101 son de 8 y 3,9 nM, respectivamente, y el compuesto Pyr1 probado en tumores de cáncer de mama tiene una *IC₅₀* de 50 nM en LIMK1 y 75 nM en LIMK2.

1.2. Inhibición de ROCK1 y ROCK2

También se ha evaluado la inhibición de ROCK1 y ROCK2, pero a una concentración única de 1 µM. Estas pruebas se han realizado mediante el ensayo “Z'Lyte®” basado en la inhibición de la fosforilación de una referencia medida por FRET (Life Technologies).

Basándose en este ensayo, los compuestos se clasificaron en dos grupos: (i) compuestos que inhiben selectivamente las LIMK, (ii) posibles compuestos “duales” que inhiben tanto las LIMK como las ROCK.

1.3. Selectividad en un panel de 100 cinasas

La selectividad de los compuestos hacia LIMK1 y LIMK2 ha sido probada por Eurofins Kinase Screening & Profiling Services frente a 100 cinasas representativas a una concentración de 1 µM.

Se han probado 18 compuestos. 6 de ellos son altamente selectivos e inhiben exclusivamente LIMK1 y LIMK2 en más del 80 %. Estos compuestos son buenos candidatos para futuros ensayos *in vivo*. Los compuestos selectivos evitan los efectos secundarios y no deseados que podrían ser perjudiciales. Especialmente, queremos desarrollar compuestos que no se dirijan a ROCK1 y ROCK2, la cinasa aguas arriba de LIMK1/2 que tiene muchos objetivos fisiológicos. LIMK1 y LIMK2 están realmente aguas abajo de su vía de señalización, el único efector descendente es su cofilina de sustrato casi única. Al seleccionar como diana selectivamente LIMK1 y LIMK2, deben evitarse los efectos secundarios.

2. Ensayos en células

Se han usado seis ensayos *en células* para caracterizar la actividad de nuestros compuestos:

1. Determinación de la citotoxicidad en varias líneas celulares

2. Remodelación del citoesqueleto de actina, al medir el nivel de fosfocofilina, la cofilina es el sustrato canónico de las LIMK;

3. Dinámica del citoesqueleto de actina, mediante la visualización de las fibras de estrés inducidas por la sobreexpresión de LIMK2

4. Propiedades de migración medidas mediante un ensayo de cicatrización de heridas

5. Dinámica de los microtúbulos mediante la visualización de los husos mitóticos

6. Plasticidad de las dendritas midiendo su tamaño

2.1. Citotoxicidad

La citotoxicidad de nuestros compuestos se evaluó con el ensayo “Viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo®” de Promega. Este ensayo se basa en la producción de ATP por células vivas. Se estudiaron dos líneas celulares; HeLa y MPNST (tumor maligno de la vaina nerviosa periférica, tumores asociados con la enfermedad genética neurofibromatosa tipo I).

Día 1: Preparación celular en placas de 96 pocillos

Siembre células HeLa a razón de 10.000 células por pocillo en 100 µl de DMEM.

Siembre células MPNST a razón de 30.000 células por pocillo en 100 µl de DMEM.

Día 2: Incubación con el inhibidor

Para cada inhibidor, se prepara una solución de 1 mM en DMEM a partir de la solución madre de 10 mM. Se realizan diluciones seriadas a partir de esta solución con DMEM, para alcanzar las siguientes concentraciones: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 µM. Se retira el medio celular y se añaden 100 µl de la solución de los inhibidores a las diferentes concentraciones. Condiciones de control: (i) 100 µl de DMSO 1:100, (ii) 100 µl de DMEM.

Incubación durante 48 horas a 37 °C bajo CO₂ y atmósfera húmeda.

Día 4: Determinación de la citotoxicidad con el ensayo “Viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo®” de Promega, lectura de las placas con el aparato Mithras.

La placa se retira de la incubadora. Se añaden 100 µl de reactivo a cada pocillo. La placa se incuba luego a 22 °C durante 30 minutos. Se prepara un patrón con ATP diluido en DMEM: 100 µl de 1 µM, 100 nM y 10 nM por triplicado para cargar en la misma placa. Lectura de la luminiscencia en el aparato de Mitra.

Interpretación de datos.

Los valores luminiscentes están directamente relacionados con la cantidad de ATP presente en las células, esta cantidad de ATP está relacionada con la cantidad de células vivas.

Los datos están normalizados, el 100 % corresponde a la condición de control 1:100 de DMSO.

Se han probado 50 compuestos en líneas celulares HeLa. La CE₅₀ (concentración de inhibidor correspondiente a la mitad de las células vivas) de la mayoría de los compuestos de la invención está entre 15 y 35 µM en comparación con las de LIMK3 y Pyr1 en las células HeLa, que es de 9 y 1 µM, respectivamente. Se han probado 17 compuestos en la línea celular MPNST. La CE₅₀ de los compuestos de la invención está entre 35 y 90 µM (tabla 1). En comparación con los datos publicados, el T56-LIMKI, el compuesto desarrollado por Y. Kloog, tiene una CE₅₀ de aproximadamente 20 µM en la línea celular MPNST.

Línea celular	Número de compuestos con citotoxicidad < 10 µM	Número de compuestos con citotoxicidad 10-25 µM	Número de compuestos con citotoxicidad > 25 µM	Número de compuesto probado
HeLa	2	19	29	50
MPNST88-14	0	0	17	17

NSC34	0	8	9	17
hTERT-RPE	2	18		20
HCT116	8	12		20
MDA-MB-231	1	19		20
SH-SY5Y	1	19		20
U2OS	5	15		20
Fibroblastos	0	0	4	4

Tabla 1: Efecto citotóxico de la biblioteca sobre 9 líneas celulares representativas.

2.2. Remodelación del citoesqueleto de actina mediante la medición del nivel de fosfocofilina

La cofilina es el sustrato canónico de las LIMK. Las LIMK inhiben la cofilina mediante la fosforilación de su serina 3. Como la cofilina es un factor de despolimerización de actina (ADF), su inactivación bloquea la remodelación del citoesqueleto de la actina.

El efecto de los compuestos sobre el nivel de fosforilación de la cofilina se midió mediante inmunotransferencia de tipo Western, utilizando un anticuerpo específico: la cofilina antifosfo-SER3-cofilina.

Se estudiaron las líneas celulares HeLa y MPNST.

Día 1: Preparación celular en placas de 6 pocillos

Siembre células HeLa a razón de 150.000 células por pocillo en 2 ml de DMEM.

Siembre células MPNST a razón de 500.000 células por pocillo en 2 ml de DMEM.

Día 3: Incubación con el inhibidor y lisis

Se añaden 5 µl de la solución madre de 10 mM o 5 µl de DMSO (control) al medio de las células cultivadas => concentración final: 25 µM.

Incubar durante 2 horas a 37 °C bajo CO₂ y atmósfera húmeda.

Lisis:

Extraer el soporte. Lavar las células dos veces con 1 ml de PBS e incubar con 150 µl de tampón de lisis (Tris/HCl 50 mM, pH 7,5, NaCl 100 mM, EDTA 5 mM, Triton X-100 al 0,1 %, NaF 50 mM, pirofosfato de sodio 10 mM, Na₃VO₄, 20 mM de p-nitrofenil fosfato, 20 mM de β-glicerofosfato, 10 mg/ml de aprotinina, 0,05 mg/ml de ácido okádico), 1 mg/ml de leupeptina, 1 mM de PMSF) durante 10 minutos en hielo. Las células se recogen (con un raspador de células), se transfieren a un tubo y se centrifugan a 10.000 x g durante 10 minutos a 4 °C. Tomar 60 µl de sobrenadante y añadir 20 µl de tampón Laemmli 4 veces. Calentar las muestras a 95 °C durante 5 minutos, girar a 10.000 x g durante 5 minutos y analizar mediante inmunotransferencia de tipo Western. Los anticuerpos son antifosfo-SER3-cofilina (#3313) y anticofilina (#3312) de Cell Signalling Technology (Figura 1: Ejemplo de una inmunotransferencia de tipo Western después del tratamiento de células HeLa con varios inhibidores. Anticuerpos utilizados en este experimento: antifosfo-SER3-cofilina en la parte superior, anticofilina en la parte inferior).

La condición de control corresponde a las células incubadas con DMSO (disolvente en el que se diluyen los inhibidores).

La tasa de fosfo-cofilina se cuantifica, se divide por la tasa de cofilina total y se normaliza con la condición de control DMSO (100 % de fosforilación). Cada muestra se analiza dos veces para aumentar la reproducibilidad y las mejores moléculas se prueban dos veces en dos experimentos independientes.

Compuesto	% de inhibición de la fosforilación de la cofilina en células HeLa (tratamiento de 2 horas a 25 µM)	Compuesto	% de inhibición de la fosforilación de la cofilina en células HeLa (tratamiento de 2 horas a 25 µM)	Compuesto	% de inhibición de la fosforilación de la cofilina en células HeLa (tratamiento de 2 horas a 25 µM)
77	96	6	87,2	74	82,1
71	95,7	18	87,2	115	81,8
60	94,2	191	87	125	81,4
72	93,9	76	86,7	122	81,3

69	93,6	78	85,9	157	79,5
30	93,1	136	85,5	130	79,2
31	92,3	LX7101	85,1	110	79

15	92,1	135	85	133	78,8
58	91,4	112	84,5	17	77,6
73	91,2	129	84,5	134	77,1
57	90,3	118	84,2	22	76,4
66	90,1	13	84,2	132	76,2
81	90	128	83,9	63	73,3
114	89,3	8	83,8	76	73,1
36a-36b	88,8	79	83,1	116	73,1
37a-37b	88,6	131	82,9	LIMKi3	73,1
38a-38b	88,1	82	82,7		
75	87,7	111	82,3		

Tabla 2: % de inhibición de la fosforilación de la cofilina (normalizado a la condición de control DMSO).

Se han probado 70 compuestos en la línea celular HeLa. Se observa más del 80 % de inhibición de la fosforilación de la cofilina. 50 compuestos son más eficaces que el LIMKi3, 24 de estos compuestos son más eficaces que el LX7101.

Se han probado 20 compuestos en la línea celular MPNST. La fosforilación de la cofilina se inhibe entre un 60 y un 80 %. 9 compuestos son más eficientes que LIMKi3 y LX7101. Además, tres compuestos que no son muy buenos en la línea celular HeLa (60 % de inhibición de la fosfo-cofilina) son realmente eficaces en la línea celular MPNST (80 % de inhibición de la fosfo-cofilina). Estos datos sugieren que algunos compuestos inhiben selectivamente líneas celulares específicas y, por lo tanto, pueden atacar enfermedades específicas.

Para concluir, los compuestos de la invención son altamente activos en las células debido a la fosforilación directa de la cofilina por parte de las LIMK.

La fosforilación de la cofilina también se probó utilizando otra técnica: Tecnología LUMIT™ de Promega. La tecnología LUMIT™ es un inmunoensayo basado en la detección de luminiscencia. Requiere el uso de dos anticuerpos secundarios diferentes acoplados a una subunidad pequeña y grande de nanoluciferasa, respectivamente. Cuando los dos anticuerpos se fijan en su analito, la nanoluciferasa completa se reconstituye y se activa, y genera una señal luminiscente brillante en presencia de su sustrato. Hemos establecido las condiciones óptimas para medir la fosfo-cofilina con este ensayo. Y ahora estamos probando los compuestos de la invención con esta nueva técnica para reforzar los resultados obtenidos con inmunotransferencia de tipo Western.

2.3. Dinámica del citoesqueleto de actina mediante la visualización de las fibras de estrés inducidas por la sobreexpresión de LIMK2

Luego se desarrolló otro enfoque para probar la eficacia de los compuestos de la invención directamente en células vivas mediante imágenes. En las células HeLa, las fibras de estrés inducidas por la sobreexpresión de LIMK2 se visualizan mediante inmunofluorescencia. De hecho, cuando LIMK2 se produce en exceso, fosforila la cofilina, lo que resulta en su inhibición. La cofilina ya no puede despolimerizar los filamentos de actina, por lo que se observan fibras de tensión.

Día 1: Preparación celular en placas de 6 pocillos

Sembrar células HeLa a razón de 30.000 células por pocillo en 2 ml de DMEM.

Día 2: Transfección

Retirar el medio de las celdas. Añadir 1,5 ml de DMEM.

En los tubos Eppendorf, añadir 150 µl de OptiMEM.

Diluir 2,5 µg de ADN (preparación plasmídica) en 150 µl de OptiMEM.

Mezclar el reactivo + (Invitrogen), añadir 7,5 µl de reactivo + a la mezcla anterior. Homogeneizar por inversión. Incubar 5 minutos a temperatura ambiente.

Mezclar Lipofectamin LTX (Invitrogen). Añadir 7,5 µl de Lipofectamin LTX a 150 µl de OptiMEM en un tubo nuevo. Homogeneizar por inversión. Incubar 5 minutos a temperatura ambiente.

Añadir la mezcla OptiMem-ADN a la mezcla OptiMem-Lipofectamin. Homogeneizar por inversión. Incubar 30 minutos a temperatura ambiente.

- 5 Añadir en la parte superior de las células la mezcla Optimem-ADN-Lipofectamine sin agitar para evitar una alteración compleja, gota a gota por todo el pozo.

Incubar durante 4 a 5 horas.

- 10 Cambiar los medios.

Día 3: Sembrar las células en placas de 4 pocillos

- 15 Tratar las células con tripsina para separarlas de la placa. Sembrar células a razón de 20.000 células por pocillo en 500 µl de DMEM.

Día 4: Incubación con los inhibidores y marcaje

- 20 Las células se incuban durante 2 horas con 25 µM de inhibidores (es decir, 1,25 µl de solución madre 10 mM) o 1,25 µl de DMSO (control) a 37 °C bajo CO₂ y atmósfera húmeda.

Marcaje: Extraer el soporte. Lavar tres veces con 500 µl de PBS 1x.

- 25 Añadir 250 µl de PBS/PFA al 4 %. Incubar 20 minutos a temperatura ambiente.

Eliminar PBS/PFA. Lavar 3 veces con 500 µl de PBS 1x.

Añadir 250 µl de PBS/Triton al 0,5 %. Incubar 15 minutos a temperatura ambiente.

- 30 Eliminar PBS/Triton. Lavar 3 veces con 500 µl de PBS 1x.

Añadir 250 µl de anticuerpo primario (anti-HA de Roche Applied Science) diluido en PBS/BSA al 1 %. Incubar 1 hora a temperatura ambiente.

- 35 Retirar el anticuerpo primario. Lavar 3 veces con 500 µl de PBS/BSA al 0,5 %.

Añadir 250 µl de anticuerpo secundario (anticuerpo anti-IgG de rata FITC) o 250 µl de faloidina acoplado a AlexaFluor568 diluido en PBS/BSA al 1 %. Incubar 1 hora a temperatura ambiente sin luz.

- 40 Extraer el soporte. Lavar 3 veces con 500 µl de PBS/BSA al 0,5 %.

Montaje

Montar el cubreobjetos con una gota de Vectashield (5 µl).

- 45 Sellar el cubreobjetos con esmalte de uñas para evitar que se seque y se mueva al microscopio.

Conservar en la oscuridad a +4 °C durante 2-3 días y luego a -20 °C.

- 50 La sobreexpresión de LIMK2 induce la formación de fibras de estrés, que no son sensibles al tratamiento con DMSO. Cuando las células se tratan con nuestros compuestos, las fibras de estrés son mucho menos numerosas (Figura 2: Imágenes confocales del citoesqueleto de actina. Las células HeLa se transfectan con un plásmido que permite la sobreproducción de LIMK2, y se tratan durante 2 h con 25 µM de inhibidores o DMSO (control). Las fibras de estrés se visualizan mediante el marcaje de faloidina, que se une a la actina filamentosa, mediante inmunofluorescencia (las fibras de estrés aparecen como líneas gruesas blancas dentro de las células). Por tanto, los compuestos de la invención inhiben la formación de fibras de estrés inducida por la sobreexpresión de LIMK2.

Esta segunda prueba demuestra además que nuestros compuestos son eficientes en la dinámica de la polimerización de los filamentos de actina en las células vivas.

- 60 2.4. Propiedades de migración medidas mediante un ensayo de cicatrización de heridas

Los efectos de los compuestos de la invención sobre la migración celular se midieron mediante un ensayo de cicatrización de heridas. Se hizo un rasguño en una monocapa celular y se midió la velocidad de las células para migrar para cerrar la brecha.

- 65

Las células U2OS se inocularon a una densidad de 40.000 pocillos (placa de 96 pocillos) y se cultivaron durante la noche. 5 h antes de la cicatrización de la herida, se eliminaron las células en suero fetal de ternera al 0,5 %. La cicatrización de heridas se realizó mediante un WoundMaker™ (Essen BioScience). Los inhibidores se añadieron al medio a una concentración final de 2,5 μ M. Los datos se adquieren y analizan cada hora durante 24 horas mediante un IncuCyte® S3 (Sartorius, Essen BioScience, MI UA).

Los resultados se muestran en la Figura 3. Se han probado 8 compuestos. 4 de ellas tienen una mayor propensión a inhibir la migración de las células U2OS al rasarse en comparación con la referencia LIMKi3. 1 compuesto es particularmente eficaz (compuesto 15). Estos datos muestran que los compuestos ensayados son eficaces en las células para prevenir su migración, una propiedad que desempeña un papel importante en la formación de metástasis.

2.5. Dinámica de los microtúbulos mediante la visualización de los husos mitóticos

LIMK1 y LIMK2 también afectan a la dinámica de los microtúbulos, pero aún se desconocen los actores moleculares involucrados en este proceso. Para observar la dinámica de los microtúbulos, los microtúbulos se han marcado con un anticuerpo antitubulina y se han observado husos mitóticos.

Las células U2OS se colocaron en placas sobre cubreobjetos y se cultivaron durante 24 horas. Los inhibidores se añadieron al medio a una concentración final de 2,5 μ M durante 24 horas. A continuación, las células se fijaron en formaldehído al 4 %, se permeabilizaron en Triton-X100 al 0,5 % de TBS y los microtúbulos se marcaron con un anticuerpo antitubulina.

Se han probado 3 compuestos. El compuesto 15 pareció tener fuertes efectos sobre la dinámica de los microtúbulos: los microtúbulos astrales desaparecieron, los polos del huso se fraccionaron y los microtúbulos se despolimerizaron a medida que la tubulina libre se difundía en el citoplasma y las estructuras de los microtúbulos polimerizados se perdieron (véase la Figura 4).

2.6. Plasticidad de las dendritas midiendo su tamaño

El efecto de los compuestos de la invención sobre la dinámica del citoesqueleto también se evaluó en células especializadas (NSC34, línea celular híbrida similar a la neurona motora de ratón) para evaluar su efecto sobre la plasticidad de las dendritas para aplicaciones neurológicas.

Se sembraron 40.000 células NSC34 en 1 ml de DMEM por pocillo (placas de 12 pocillos) durante 24 horas. A continuación, las células se cultivaron sin suero para inducir su diferenciación en presencia de 25 μ M de inhibidor durante 24 horas. Las dendritas se visualizaron mediante microscopía.

Se han probado 10 compuestos. 4 de ellas afectaron fuertemente al tamaño de las neuritas, lo que repercutió en su plasticidad.

3. Ensayo *in vivo* en un modelo murino de ELA (esclerosis lateral amiotrófica)

Los inventores usaron los ratones transgénicos SOD1-G93A (Jackson Laboratory, B6.Cg-Tg (SOD1* G93A)1Gur/J), que consisten en un modelo preclínico de ELA de uso común, para estudiar el efecto del compuesto 110 *in vivo*. Estos ratones expresan copias del transgén SOD1 humano portador de la mutación G93A y recapitulan muchas de las características patológicas de la ELA en humanos, como la parálisis progresiva y la muerte prematura. A los ratones se les administró el compuesto 110 a 10 mg/kg ($n = 13$) o una solución de vehículo (control, $n = 14$) mediante inyección intraperitoneal, 2 veces a la semana desde la semana 8 de edad hasta el punto final. El peso corporal se monitorizó dos veces por semana desde la semana 8 hasta alcanzar el punto final. El punto final (supervivencia) se alcanzó cuando los ratones no pudieron enderezarse una vez colocados boca arriba en 30 segundos (tres veces). Se realizaron varias pruebas para evaluar el comportamiento motor. El neuroscore, un sistema de puntuación (1 ligeramente anormal y 4 parálisis), se utilizó para evaluar la función de las extremidades posteriores dos veces por semana. Se realizó observando al ratón en 3 condiciones realizadas de forma secuencial: se suspendió al ratón por la cola, se le permitió caminar y se colocó de lado. La prueba de varilla giratoria, que evalúa el equilibrio y la coordinación motora, se realizó colocando a los ratones en un cilindro giratorio (5 minutos, 3 intentos). La prueba de rejilla se realizó colocando ratones sobre una rejilla metálica que luego se invierte para evaluar la fuerza muscular (tiempo límite de 90 s). Los resultados se muestran en las Figuras 5 y 6.

Los inventores demostraron que el compuesto 110 tiene un efecto significativo a la hora de retrasar la pérdida de peso y la aparición de los síntomas motores (etapas tempranas del neuroscore y deterioro por primera vez en la prueba de varilla giratoria). No observamos mejoría en el desarrollo posterior del fenotipo de la enfermedad ni en el criterio de valoración de la enfermedad (supervivencia).

ES 2 987 429 T3

5	Compuesto	Ki LIMK1 (nM)	Ki LIMK2 (nM)	% de inhibición (ROCK1) 1 uM	% de inhibición (ROCK2) 1 uM	% de inhibición: fosforilación de cofilina: células HeLa tratadas durante 2 h con 25 uM de inhibidor	% de inhibición de la fosforilación de cofilina: células MPNST88-14 tratadas durante 2 h con 25 uM de inhibidor	% de inhibición de la fosforilación de cofilina: células MPNST90-8 tratadas durante 2 h con 25 uM de inhibidor
	5	82,3	234	81	59			
10	6	124	319	86	69	87,20		
	7	51,4	105	72	70			
	8	52,2	106	94	78	83,80		
15	9	128	264	60	45			
	10	244	268	46	30			
	11	142	161	71	59			
	12	114	116	79	69			
20	13	75	91	73	56	84,20		
	14	481	693	79	59			
	15	19,4	14,4	44	24	92,10	78,60	83,20
25	16	80,1	341	15	14			
	17	13,2	24,7	23	21			
	18	54	128	17	18	87,20	83,30	
	19	41	101	74	65	72,60		
30	20	162	193	55	28			
	21	84,6	150	54	39			
	22	46,2	119	66	31	76,40		74,20
35	24	190	180	40	25			
	26	278	90,7	85	64			
	28	34,5	43,6	76	35			
	29	27,1	13,7	30	17	73,10		
40	30	15,2	8,15	63	22	93,10		
	31	12,4	25,1	48	46	92,30		
	32	1420	2850	55	39			
45	33	50,1	186	96	87			
	34-rac	610	742	79	52			
	35-R	851	2540	24	12			
50	40	10,6	13,4	33	22			
	42	30,7	53,3	37	31			
	47a-47b	15,9	27,7	98	94	88,8		
	48a-48b	13,9	14,1	95	95	88,6		
55	49a-49b	10,8	8,89	96	98	88,1		
	57	46,6	103	59	36	90,3	81	93,3
	58	49,7	72,5	34	32	91,4	77,3	
60	59	24	62,7	34	40	93,6	74,7	
	60	186	54,3	11	7	94,2	74,5	81,1
	63	58	8,49	77	61	90,1		
	66	58	8,49	77	61	90,1		
65	71	109	86,1	37	10	95,7	80,4	92,7

ES 2 987 429 T3

Compuesto	Ki LIMK1 (nM)	Ki LIMK2 (nM)	% de inhibición (ROCK1) 1 uM	% de inhibición (ROCK2) 1 uM	% de inhibición: fosforilación de cofilina: células HeLa tratadas durante 2 h con 25 uM de inhibidor	% de inhibición de la fosforilación de cofilina: células MPNST88-14 tratadas durante 2 h con 25 uM de inhibidor	% de inhibición de la fosforilación de cofilina: células MPNST90-8 tratadas durante 2 h con 25 uM de inhibidor
72	60,6	32	54	31	93,9	74,6	94,4
73	63,1	31,7	73	37	91,2	77,7	94
74	27,7	9,67	9	8	82,1		
75	32,1	2,73	28	19	87,7		
76	20,5	6,95	28	19	86,7		
77	22,2	4,64	19	12	96		
78	19,8	21,1	20	11	85,9		
79	42,5	10,9	6	8	83,1		
81	13,3	9,98	36	35	90		
82	47,4	20,3	16	11	82,7		
83	90,9	203	6	-4			

Compuesto	Ki LIMK1 (nM)	Ki LIMK2 (nM)	% de inhibición (ROCK1) 1 uM	% de inhibición (ROCK2) 1 uM	% de inhibición: fosforilación de cofilina: células HeLa tratadas durante 2 h con 25 uM de inhibidor	% de inhibición de la fosforilación de cofilina: células MPNST88-14 tratadas durante 2 h con 25 uM de inhibidor	% de inhibición de la fosforilación de cofilina: células MPNST90-8 tratadas durante 2 h con 25 uM de inhibidor
89	6,6	23,3	0	7			
90	16,9	108	4	-5			
91	14,7	78,5	3	-1			
92	8,99	16,5	2	-6			
93	3,71	27,4	1	0			
94	31	18,4	3	-4			
110	5	41	3	9	79		
111	5,78	25,5	10	14	82,3		
112	7	24	8	13	84,5		
113	7,13	25,6	7	4	87		
114	9,98	25,5	4	8	89,3	74,7	
115	5,37	16,2	7	11	81,8		
116	16,5	64	-8	-7	73,1		
117	22	61,3	4	7	69,2		
118	14,7	40,4	10	-4	84,2		
119	7,98	30,4	0	11	64,1		
120	14,9	29,6	0	-9			
121	6,1	25,2	3	18	64,5		
122	7,11	4,02	4	14	81,3		65,6
123	11,5	16,2	10	1			
124	6,49	19,6	7	2			
125	29	28,5	10	-2	81,4	80,8	76,1

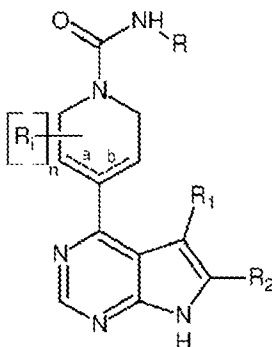
5	Compuesto	Ki LIMK1 (nM)	Ki LIMK2 (nM)	% de inhibición (ROCK1) 1 uM	% de inhibición (ROCK2) 1 uM	% de inhibición: fosforilación de cofilina: células HeLa tratadas durante 2 h con 25 uM de inhibidor	
	126	30,2	20,5	7	-5		
	127	8,19	39,3	3	20	68,5	
10	128	27,1	68,3	ok	-14	83,9	
	129	16,6	54,9	18	11	84,5	
	130	26,7	87,5	26	0	79,2	
	131	46,9	8,73	14	1	82,9	
15	132	389	415	-6	2	76,2	
	133	49,1	40,5	-19	1	78,8	
	134	36,1	33,4	-20	-5	77,1	
20	135	22,1	36,2	-14	-3	85	
	136	2,75	21,6	6	11	85,5	
	137	4,97	8,59	-1	4		
25	Compuesto	Ki LLmk1 (nM)	Ki LIMK2 (nM)	% de inhibición (ROCK1)	% de inhibición (ROCK2)	% de inhibición: fosforilación de cofilina: células HeLa tratadas durante 2 h con 25 uM de inhibidor	% de inhibición de la fosforilación de cofilina: células MPNST88-14 tratadas durante 2 h con 25 uM de inhibidor
30	154	52,7	78,6	5	7	66,9	57,7
	155	94,1	94,2	10	14	72,8	57,7
	156	41,4	31,5	3	15	68,2	61,6
	157	172	319	7	-1	79,5	56,5
35	158	65,6	93	2	1	65,3	59,8
	159	51	51,5	11	3	70,3	64,3
	160	1170	2440	1	-9		
40	161	1170	2440	1	-9		
	162	722	1030	4	-8		
	175	12	9,66	43	36	98,12	
45	Compuesto	Ki LIMK1 (nM)	Ki LIMK2 (nM)	% de inhibición (ROCK1) 1 uM	% de inhibición (ROCK2) 1 uM		
	164	48,4	41,2	-2	4		
	165	169	58,1	-2	7		
	167	112	113	-4	6		
50	168	244	116	2	20		
55	Compuesto	Ki LIMK1 (nM)	Ki LIMK2 (nM)	% de inhibición (ROCK1) 1 uM	% de inhibición (ROCK2) 1 uM		
	166	94,6	122	12	2		
	169	160	148	10	8		
	172	1080	2540	88	78		
	177	33,6	150	49	30		
60	184	710	1470	87	78		
	185	669	863	99	97		
	188	65	50,8	48	33		
65	191	85,5	217	72	57		
	195	174	189	99	93		

ES 2 987 429 T3

5	196	192	49,3	21	12
	198	3,08	2,89	79	65
	200	46,2	9,83	35	13
	202	70,4	68,7	26	15
	204	50,5	15,6	71	46
10	206	418	676	13	3
	208	37,3	7,57	91	72
	211	103	466	5	3
15	213	12,9	16,3	55	27
	216	4,88	14,6	71	56
	219	4,93	5,46	60	37
	222	4,59	2,96	66	48

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la siguiente fórmula (I):



(I)

en donde:

-"a" es un enlace sencillo y "b" es un enlace doble, o "a" es un enlace doble y "b" es un enlace sencillo;

-R₁ se selecciona del grupo que consiste en: H, grupo alquilo (C₁-C₆), halógeno, y grupo cicloalquilo (C₃-C₇);

-R₂ se selecciona del grupo que consiste en: H, y un grupo alquilo (C₁-C₆);

-o R₁ y R₂ pueden formar junto con los átomos de carbono que los portan un grupo cicloalquilo (C₅-C₇) o un grupo heterocicloalquilo (C₅-C₇), estando dicho grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo (C₁-C₆);

-n es 0, 1 o 2;

-cada R_i, idéntico o diferente, se selecciona de los grupos alquilo (C₁-C₆);

-R se selecciona del grupo que consiste en: grupo cicloalquilo (C₃-C₇), opcionalmente fusionado con un grupo arilo, grupo arilo, grupo heteroarilo, grupo heterocicloalquilo fusionado con un grupo arilo y grupo arilo fusionado con un grupo heterocicloalquilo, estando dichos grupos arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente R₃ seleccionado del grupo que consiste en:

.H,

alquilo (C₁-C₆), estando dicho alquilo opcionalmente interrumpido con al menos un heteroátomo,

.heterocicloalquilo,

.arilo, estando dicho arilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente tal como:

.alcoxilo (C₁-C₆);

.NR_aR_b, R_a y R_b, independientemente entre sí, siendo H o un grupo alquilo (C₁-C₆);

.-X-R_c, siendo X un enlace, un grupo alquileo (C₁-C₆), preferiblemente -CH₂-, o -C(=O)-, y siendo R_c un grupo heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido con al menos un grupo alquilo (C₁-C₆), SO₂CH₃ o un grupo alquilamino (C₁-C₆);

.halógeno;

.-C(=O)-NR_aR_b, R_a y R_b, independientemente entre sí, siendo H o un grupo alquilo (C₁-C₆);

.-C(=O)-N(R_d)-X₁-NR_aR_b, R_d, R_a y R_b, independientemente entre sí, siendo H o un grupo alquilo (C₁-C₆), y siendo X₁ un grupo alquileo (C₁-C₆), preferiblemente CH₂; o

.-O-X₂-NR_eR_f, siendo X₂ un grupo alquileo (C₁-C₆), R_e y R_f, independientemente entre sí, siendo H o un grupo alquilo (C₁-C₆), o al menos uno de los grupos R_e y R_f, es un grupo protector de aminoácidos tal como un carbamato o comprende un fluoróforo o es SO₂CH₃; o

.heteroarilo, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente tal como:

.alcoxilo (C₁-C₆);

.NR_aR_b, R_a y R_b, independientemente entre sí, siendo H o un grupo alquilo (C₁-C₆);

.-C(=O)-NR_aR_b, R_a y R_b, independientemente entre sí, siendo H o un grupo alquilo (C₁-C₆); o

.-NH-C(=O)-R_a, siendo R_a H o un grupo alquilo (C₁-C₆);

.halógeno,

.haloalquilo (C₁-C₆),

.ariloxilo, estando dicho ariloxilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente tal como:

.alcoxilo (C₁-C₆);

.OH;

.NR_aR_b, R_a y R_b, independientemente entre sí, siendo H o un grupo alquilo (C₁-C₆);

.-X-R_c, siendo X un enlace, un grupo alquileo (C₁-C₆), preferiblemente -CH₂-, o -C(=O)-, y siendo R_c un grupo heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido con al menos un grupo alquilo (C₁-C₆), SO₂CH₃ o un grupo alquilamino (C₁-C₆);

.halógeno;

.-O-bencilo,

.-O-C(=O)-NR_aR_b, R_a y R_b, independientemente entre sí, siendo H o un grupo alquilo (C₁-C₆);

.-NH-C(=O)-R_a, siendo R_a H o un grupo alquilo (C₁-C₆);

.-C(=O)-NR_aR_b, R_a y R_b, independientemente entre sí, siendo H o un grupo alquilo (C₁-C₆); o

.-C(=O)-N(R_d)-X₁-NR_aR_b, R_d, R_a y R_b, independientemente entre sí, siendo H o un grupo alquilo (C₁-C₆), y siendo X₁ un grupo alquileo (C₁-C₆), preferiblemente CH₂;

.heteroariloxilo, estando dicho heteroariloxilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente tal como:

.-C(=O)-NR_aR_b, R_a y R_b, independientemente entre sí, siendo H o un grupo alquilo (C₁-C₆);

.-O-haloalquilo (C₁-C₆),

.ciano,

.alcoxilo (C₁-C₆),

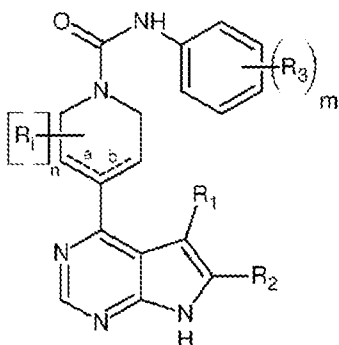
.-X-NR_aR_b, seleccionándose X en el grupo que consiste en: grupo alquileo (C₁-C₆), -O-C(=O)-, -C(=O)-, y -NH-C(=O)-, y R_a y R_b, independientemente entre sí, siendo H o un grupo alquilo (C₁-C₆);

.-X'-R_c, siendo X' -C(=O)- o un radical alquileo -O-(C₁-C₆), siendo R_c un grupo cicloalquilo, opcionalmente sustituido con al menos un halógeno, o siendo R_c un grupo heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido con SO₂CH₃ o al menos un grupo alquilo (C₁-C₆); y

.-O-X₂-NR_eR_f, siendo X₂ un grupo alquileo (C₁-C₆), R_e y R_f, independientemente uno del otro, siendo H o un grupo alquilo (C₁-C₆), o al menos uno de los grupos R_e y R_f, es un grupo protector de aminoácidos tal como un carbamato (Boc);

o sus sales, racematos, diastereómeros o enantiómeros farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R es un grupo cicloalquilo (C₃-C₇), preferiblemente un grupo ciclohexilo no sustituido.
3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R es un grupo arilo, opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R₃ tal como se define en la reivindicación 1, preferiblemente un grupo fenilo opcionalmente sustituido.
4. El compuesto de la reivindicación 1 o 3, que tiene la siguiente fórmula (II):

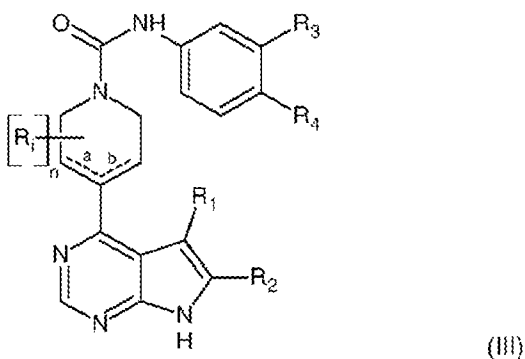


(II)

en donde:

- a, b, n, R_i, R₁, y R₂ son tal como se definen en la reivindicación 1, y
 -m es 1 o 2, y cada R₃, idéntico o diferente, es tal como se define en la reivindicación 1.

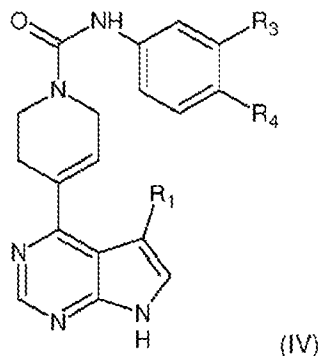
5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 o 4, que tiene la siguiente fórmula (III):



en donde:

- a, b, n, R_i, R₁, R₂, y R₃ son tal como se definen en la reivindicación 1, y
 -R₄ es H, halógeno o ariloxilo.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, y 3 a 5, que tiene la siguiente fórmula (IV):



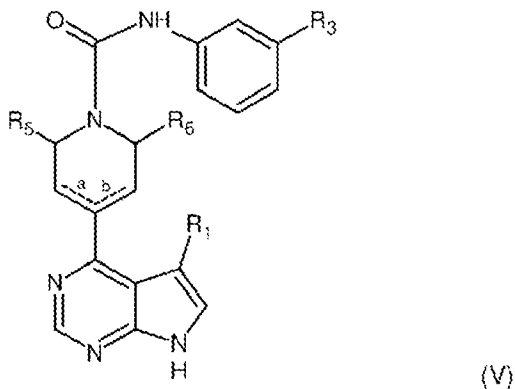
en donde:

- R₁ es H o un grupo alquilo (C₁-C₆);
 -R₃ se selecciona del grupo que consiste en:
- .H,
 - .alquilo (C₁-C₆),
 - .arilo, preferiblemente fenilo, estando dicho arilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente tal como alcoxilo (C₁-C₆), en particular OMe, o halógeno tal como F,
 - .heteroarilo, tal como piridinilo, imidazolilo, pirrolilo o triazolilo,
 - .halógeno, tal como F, Cl o Br,
 - .haloalquilo (C₁-C₆), tal como CF₃,
 - .ariloxilo, en particular feniloxilo, estando dicho ariloxilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente tal como alcoxilo (C₁-C₆), preferiblemente OMe,
 - .-O-haloalquilo (C₁-C₆), tal como OCF₃,
 - .ciano,
 - .alcoxilo (C₁-C₆), tal como OMe, y
 - .-O-C(=O)-NR_aR_b, R_a y R_b, independientemente entre sí, siendo H o un grupo alquilo (C₁-C₆); y

-R₄ es H, halógeno o ariloxilo, tal como feniloxilo,

o R₃ y R₄ forman junto con los átomos de carbono que los portan un grupo fenilo o un grupo heterocicloalquilo que comprende preferiblemente 2 átomos de oxígeno y 3 átomos de carbono.

7. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 y 4, que tiene la siguiente fórmula (V):



en donde:

-“a” es un enlace sencillo y “b” es un enlace doble, o “a” es un enlace doble y “b” es un enlace sencillo;

-R₁ es un grupo alquilo (C₁-C₆), preferiblemente metilo;

-R₅ es un grupo alquilo (C₁-C₆), preferiblemente metilo;

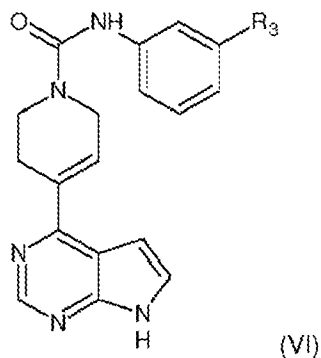
-R₆ es H o un grupo alquilo (C₁-C₆), preferiblemente metilo;

-R₃ se selecciona del grupo que consiste en:

.halógeno, tal como F, Cl o Br, y

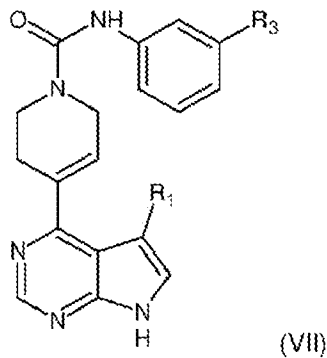
.ariloxilo, en particular feniloxilo.

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 y 4, que tiene la siguiente fórmula (VI):



en donde R₃ es halógeno.

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 y 4, que tiene la siguiente fórmula (VII):

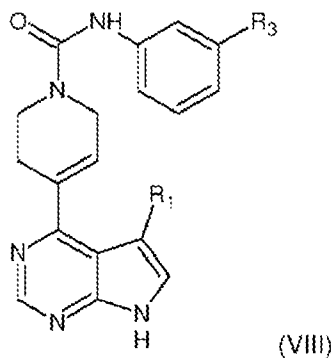


en donde:

-R₁ es halógeno, preferiblemente Cl; y

-R₃ es -O-C(=O)-NR_aR_b, R_a y R_b, independientemente entre sí, siendo H o un grupo alquilo (C₁-C₆).

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 y 4, que tiene la siguiente fórmula (VIII):



en donde:

-R₁ es un grupo cicloalquilo (C₃-C₇), preferiblemente ciclopropilo;

-R₃ se selecciona del grupo que consiste en:

.arilo, preferiblemente fenilo, estando dicho arilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente tal como alcoxilo (C₁-C₆), en particular OMe,

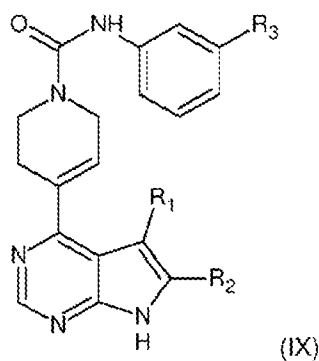
.heteroarilo, tal como pirrolilo,

.halógeno, tal como F, Cl o Br,

.ariloxilo, en particular feniloxilo, estando dicho ariloxilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente tal como alcoxilo (C₁-C₆), preferiblemente OMe, y

.-O-C(=O)-NR_aR_b, R_a y R_b, independientemente entre sí, siendo H o un grupo alquilo (C₁-C₆).

11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 y 4, que tiene la siguiente fórmula (IX):



en donde:

-R₁ es un grupo alquilo (C₁-C₆), preferiblemente metilo;

-R₂ es un grupo alquilo (C₁-C₆), preferiblemente metilo;

-R₃ se selecciona del grupo que consiste en:

.H,

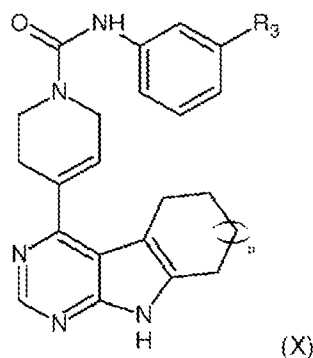
.arilo, preferiblemente fenilo, estando dicho arilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente tal como alcoxilo (C₁-C₆), en particular OMe,

.halógeno, tal como F, Cl o Br,

.alcoxilo (C₁-C₆), tal como OMe, y

.-O-C(=O)-NR_aR_b, R_a y R_b, independientemente entre sí, siendo H o un grupo alquilo (C₁-C₆).

12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 y 4, que tiene la siguiente fórmula (X):



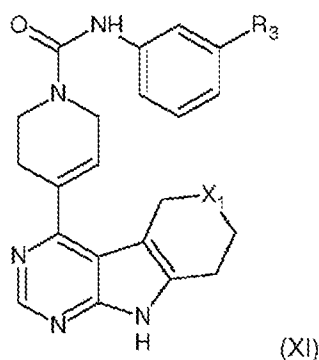
en donde:

-p es 0, 1 o 2;

-R₃ se selecciona del grupo que consiste en:

- .H,
- .alquilo (C₁-C₆), estando dicho alquilo opcionalmente interrumpido con al menos un heteroátomo,
- .heterocicloalquilo, tal como morfolinilo,
- .arilo, preferiblemente fenilo, estando dicho arilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente tal como alcoxilo (C₁-C₆),
- .heteroarilo, tal como piridinilo,
- .halógeno,
- .ariloxilo,
- .haloalquilo (C₁-C₆),
- .ciano,
- .alcoxilo (C₁-C₆), y
- .-X-NR_aR_b, seleccionándose X en el grupo que consiste en: grupo alquileo (C₁-C₆), -O-C(=O)-, -C(=O)-, y -NH-C(=O)-, y R_a y R_b, independientemente entre sí, siendo H o un grupo alquilo (C₁-C₆).

13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 y 4, que tiene la siguiente fórmula (XI):



en donde:

-X₁ es -O-, -S- o -N(alquilo (C₁-C₆))- , tal como -N(Me)-; y

-R₃ es halógeno.

14. Un medicamento que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
15. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para su uso en un método de tratamiento de una afección seleccionada del grupo que consiste en: cánceres, infecciones por viriones, hipertensión ocular y formación de glaucoma, neurofibromatosis de tipo 1 y 2, lesiones psoriásicas, enfermedades inflamatorias e hiperalgesia, sensibilización central y dolor crónico, disfunción eréctil reproductiva y enfermedades neuronales.

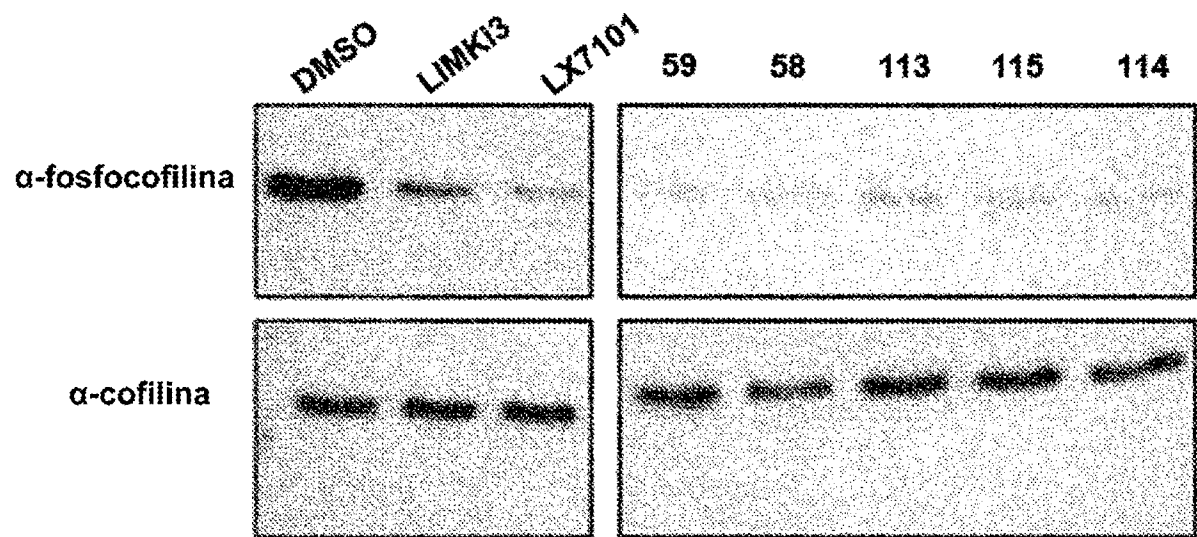


Figura 1

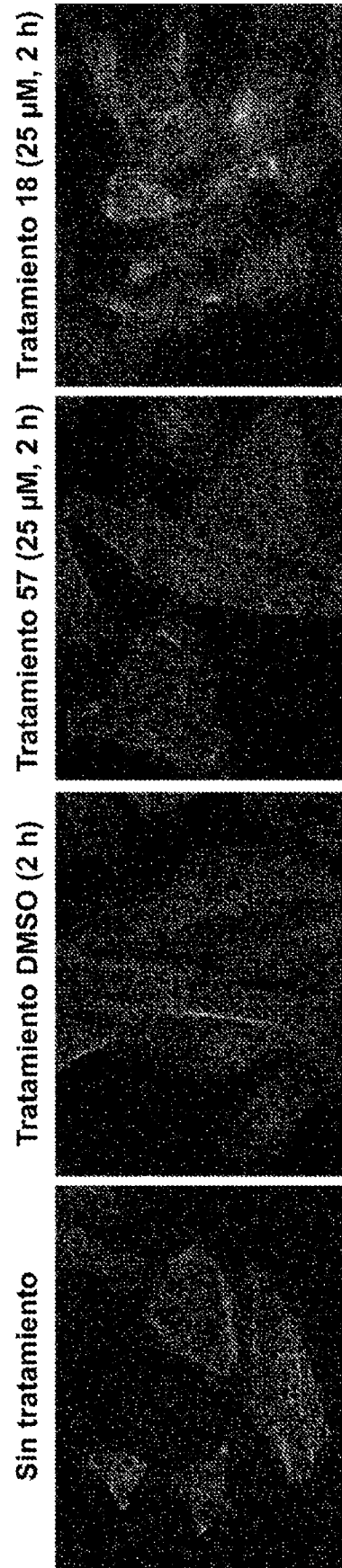


Figura 2

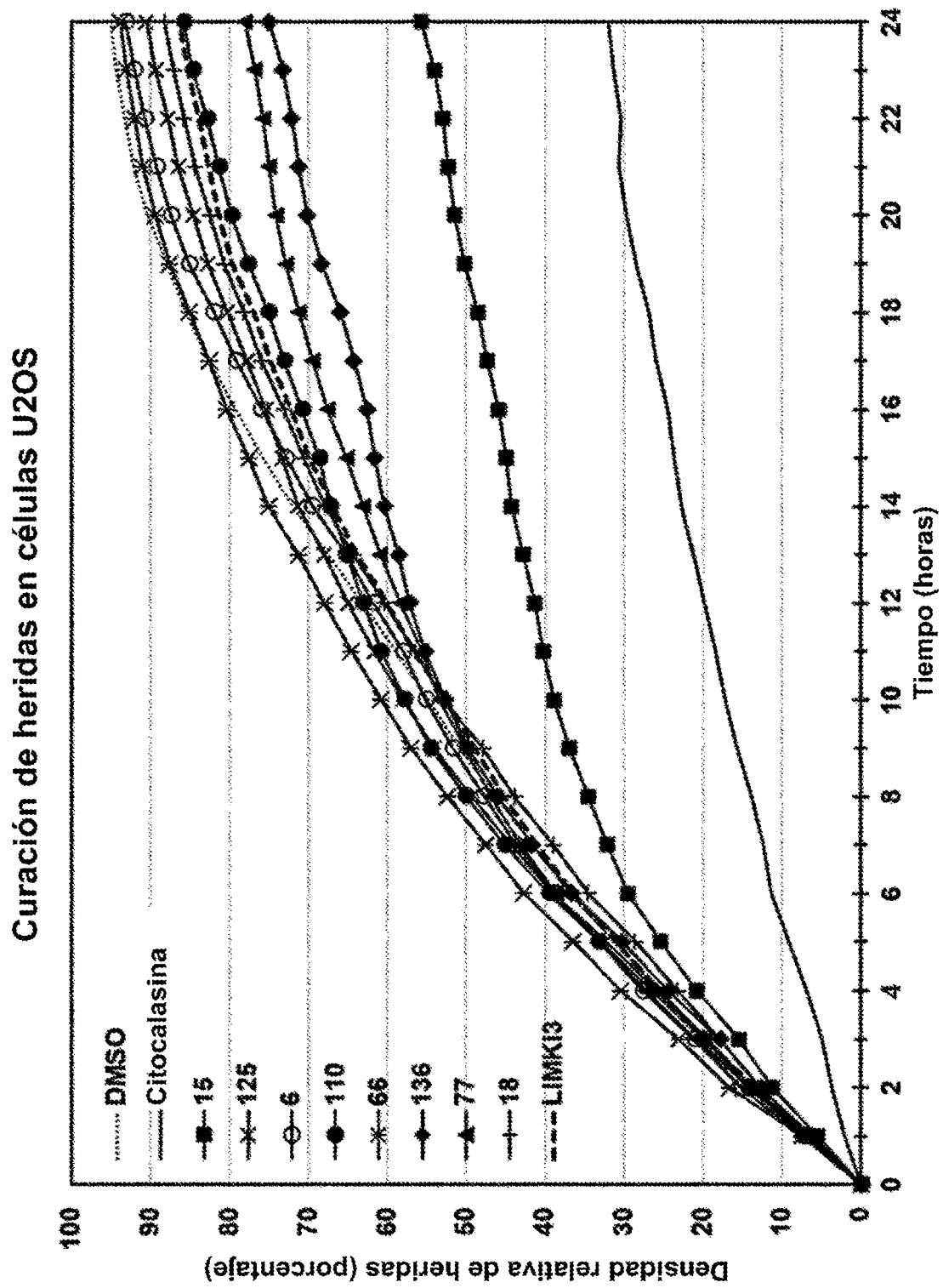


Figura 3

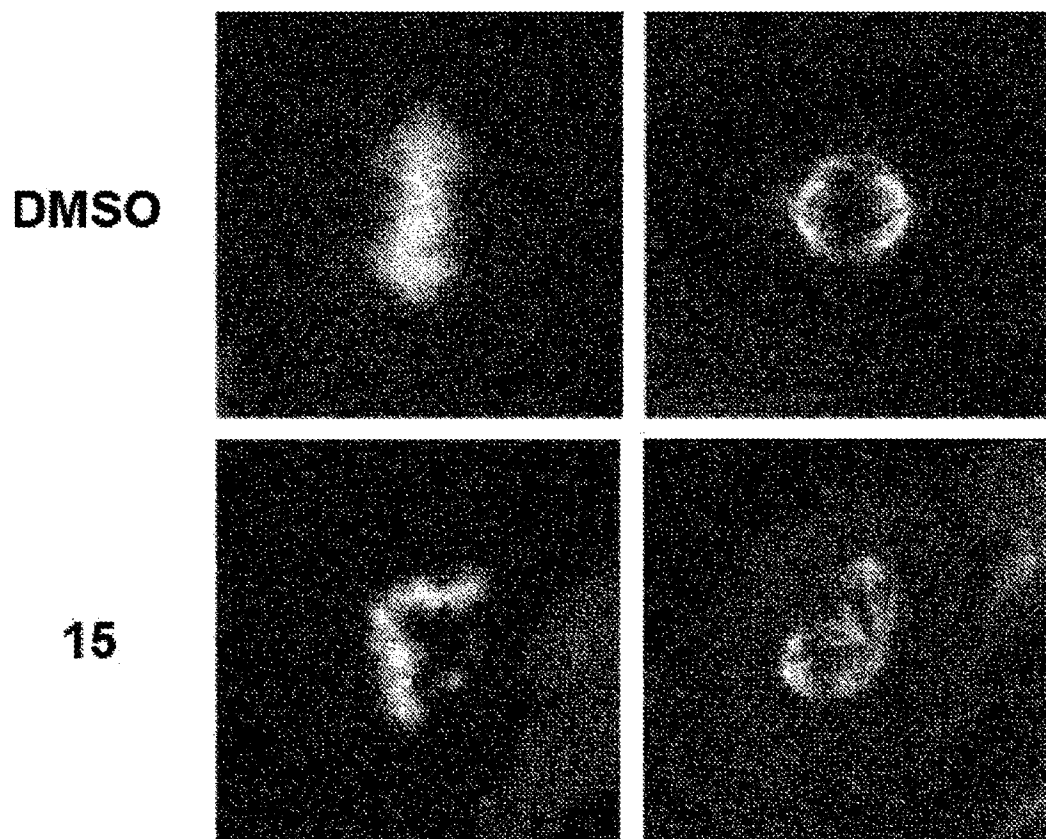


Figura 4

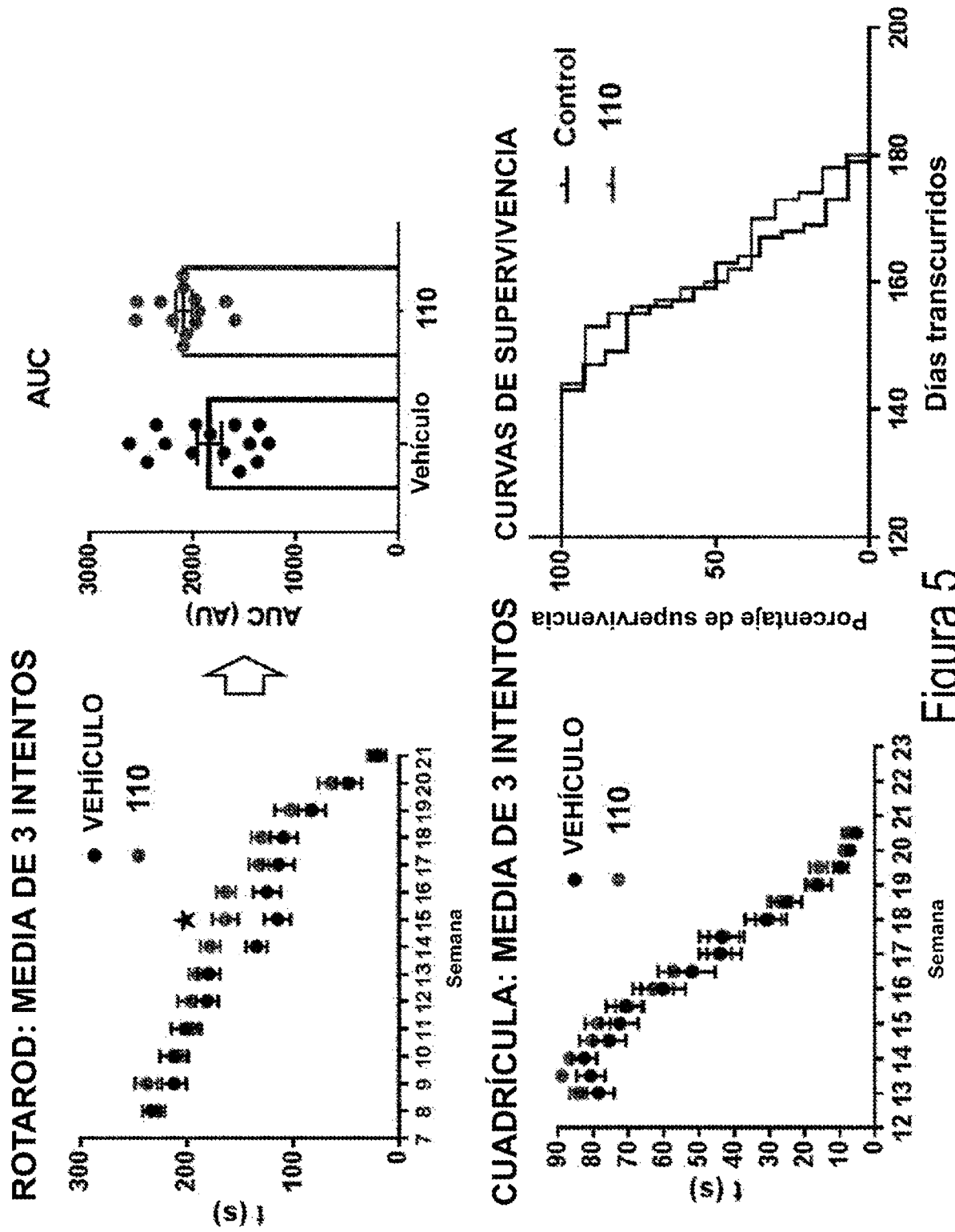


Figura 5

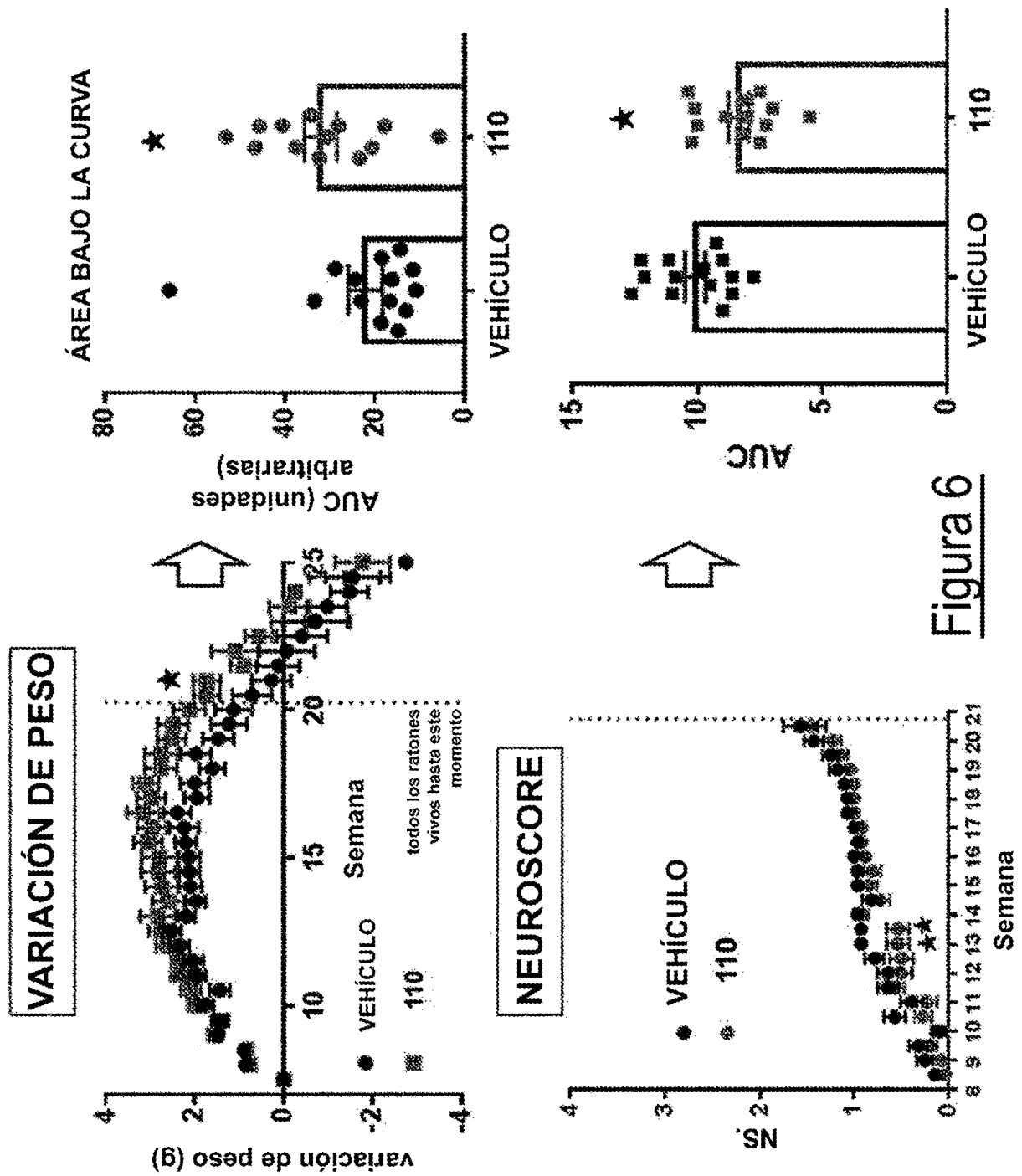


Figura 6