

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 847 051**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.12.2015 PCT/CN2015/097411**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.06.2016 WO16095805**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2015 E 15869312 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.11.2020 EP 3235819**

54 Título: **Compuestos de pirrolopirimidina útiles como inhibidores de JAK**

30 Prioridad:

16.12.2014 CN 201410784461

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

30.07.2021

73 Titular/es:

**CENTAURUS BIOPHARMA CO., LTD. (33.3%)
No. 16 Building, No. 3 Minzhuang Road, Haidian
District
Beijing 100195, CN;
CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP
CO., LTD. (33.3%) y
LIANYUNGANG RUNZHONG PHARMACEUTICAL
CO., LTD. (33.3%)**

72 Inventor/es:

**ZHU, LI;
XIAO, DENGMIN;
HU, YUANDONG;
DAI, LIGUANG;
DUAN, XIAOWEI;
SUN, YINGHUI;
PENG, YONG;
KONG, FANSHENG;
LUO, HONG;
HAN, YONGXIN;
YANG, LING y
WANG, SHANCHUN**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 847 051 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de pirrolopirimidina útiles como inhibidores de JAK

5 **Campo técnico**

La presente solicitud se refiere al campo de la medicina. En particular, la presente solicitud se refiere a un compuesto de pirrolopirimidina representado por la Fórmula (I), un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La presente solicitud también se refiere a un método para preparar un compuesto de pirrolopirimidina representado por la Fórmula (I), una composición farmacéutica que comprende el compuesto y un uso del compuesto en el tratamiento de una enfermedad mediada por la Janus quinasa.

Antecedentes de la técnica

15 Las proteína quinasas (PK, por sus siglas en inglés), también llamadas proteínas fosfaquinasas, son una especie de enzimas que catalizan la reacción de fosforilación de proteínas. Las proteína quinasas ejercen sus funciones fisiológicas, incluyendo el crecimiento, la supervivencia y la diferenciación celulares, la formación de órganos y el cambio morfológico, la neovascularización, la reparación y la regeneración tisular, catalizando la fosforilación de una proteína. Además de las funciones fisiológicas normales, muchas proteína quinasas juegan un papel importante en las enfermedades humanas (tales como el cáncer). Las proteína quinasas cancerígenas, es decir, un subgrupo de proteína quinasas, cuando están desreguladas, pueden provocar la formación y el crecimiento de tumores y, además provocar metástasis y progresión del tumor. Hasta la fecha, las proteína quinasas cancerígenas son una de las dianas más importantes para el tratamiento de cánceres.

25 Las proteína quinasas pueden clasificarse en tipo receptor y tipo no receptor. Una subfamilia del tipo no receptor de tirosina quinasas (PTK, por sus siglas en inglés) comprende Janus quinasa (JAK, por sus siglas en inglés). En cuanto al tipo no receptor de tirosina quinasas, puede hacerse referencia en detalle a, por ejemplo, Bolen JB., Nonreceptor tyrosine protein kinases, *Oncogene*, 1993, 8(8): 2025-31.

30 La Janus quinasa (JAK) es un tipo no receptor de tirosina quinasas (PTK), que reside en las células y transduce la señal de estimulación de citocinas a través de la ruta JAK-STAT. Mediante la ruta JAK-STAT, una señal química fuera de la célula se transduce en un promotor génico en el ADN endonuclear a través de la membrana celular y finalmente afecta al ADN en la célula para cambiar su nivel de transcripción y actividad. La ruta JAK-STAT consiste principalmente en tres componentes: (1) un receptor; (2) Janus quinasa (JAK) y (3) una proteína transdutora de señal y activadora de la transcripción (STAT, por sus siglas en inglés). El receptor puede activarse por interferón, interleucina, un factor de crecimiento u otro mensajero químico, y dicha activación conduce a la fosforilación de la propia JAK. Después, la proteína STAT se une al receptor fosforilado, de modo que STAT se fosforila por JAK. Después de eso, la proteína STAT fosforilada se aísla del receptor, después se dimeriza y se transloca al núcleo celular, uniéndose de esta manera a un sitio de ADN específico y cambiando la transcripción (Scott, M. J., C. J. Godshall et al. (2002). "Jaks, STATs, Cytokines, and Sepsis" *Clin Diagn Lab Immunol* 9(6): 1153-9).

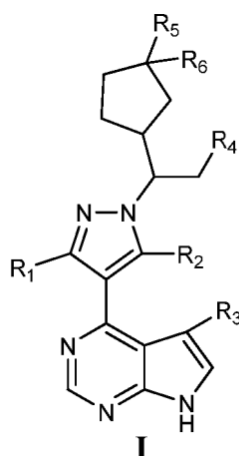
45 La familia JAK desempeña un papel en la regulación dependiente de citocinas de la proliferación y la función de células implicadas en la respuesta inmunitaria. En la actualidad, se conocen cuatro miembros de la familia de JAK de mamíferos: JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2 (Tirosina quinasa 2). Las proteínas JAK tienen un tamaño que varía de 120 kDa a 140 kDa y comprenden 7 dominios de homología JAK (JH) conservados. Uno de ellos es un dominio de quinasa catalítica funcional y otro es un dominio de pseudoquinasa que ejerce eficazmente una función reguladora y/o actúa como un sitio de acoplamiento para STAT (Scott, Godshall *et al.* 2002, citado anteriormente).

50 En la actualidad, se han informado los inhibidores de Janus quinasa o quinasas relevantes, por ejemplo, en el documento WO9965909, el documento US20040198737, el documento W02004099204, el documento W02004099205, el documento WO200142246, el documento W0200472063, el documento WO9962908, el documento W02007070514, *etc.*

55 Los derivados hidroxilo, ceto y glucurónico de 3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo se describen en el documento US20110086810. Los compuestos se describen como moduladores de la actividad de JAK. Las pirrolo[2,3-b]pirimidinas sustituidas con heteroarilo se desvelan en el documento US2009181959 informadas por modular la actividad de JAK.

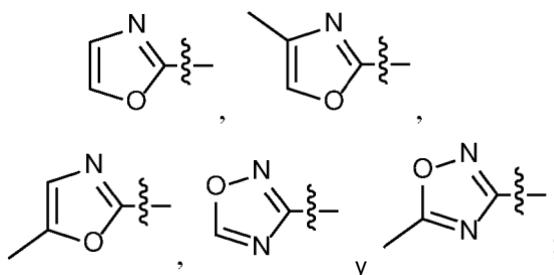
Sumario

60 En un aspecto, la presente solicitud proporciona un compuesto representado por la Fórmula (I), un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde,

- 5 R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en -NR₇R₈, -NH-metilen-NR₉R₁₀, -NH-etilen-NR₉R₁₀, -NH-propilen-NR₉R₁₀, -NHCO-metilen-NR₉R₁₀, -NHCO-etilen-NR₉R₁₀, -NHCO-propilen-NR₉R₁₀, -NH-metilen-CO-NR₉R₁₀, -NH-etilen-CO-NR₉R₁₀, -NH-propilen-CO-NR₉R₁₀, -NHCO-metilen-COO-metilo, -NHCO-metil-en-COO-etilo, -NHCO-metilen-COO-propilo, -NHCO-etilen-COO-metilo, -NHCO-etilen-COO-etilo, -NH-CO-etilen-COO-propilo, -NHCO-propilen-COO-metilo, -NHCO-propilen-COO-etilo, -NHCO-propilen-COO-propilo, -NH-ciclopropilen-CO-NR₉R₁₀, -NH-ciclobutilen-CO-NR₉R₁₀, -NH-ciclopentilen-CO-NR₉R₁₀, -NH-vinilen-CONR₉R₁₀, -NH-propenilen-CONR₉R₁₀, -NH-alilen-CONR₉R₁₀, -NH-metilen-ciano, -NH-etilen-ciano, -NH-propilen-ciano y -NHCO-NH-R₁₁;
- 10 R₇ y R₈ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, alquilacilo C₁₋₆ y alquilsulfonilo C₁₋₆;
- 15 R₉ y R₁₀ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, hidroxilo, metilo, etilo y propilo; o
- R₉ y R₁₀ junto con el átomo de N al que están unidos forman piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo;
- R₁₁ es un heteroarilo seleccionado entre el grupo que consiste en:



20

R₃ se selecciona entre el grupo que consiste en H y halo;

R₄ se selecciona entre el grupo que consiste en ciano; y

R₅ y R₆ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, hidroxilo y halo.

25

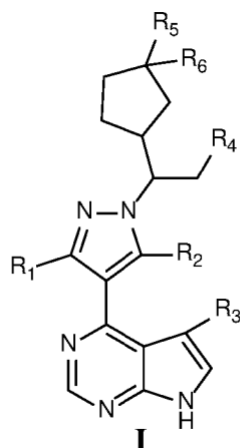
En otro aspecto, la presente solicitud proporciona un compuesto representado por la Fórmula (I), un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por la Janus quinasa.

- 30 En otro aspecto, la presente solicitud proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto representado por la Fórmula (I), un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Descripción detallada

35

Se describe en el presente documento un compuesto representado por la Fórmula (I), un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde,

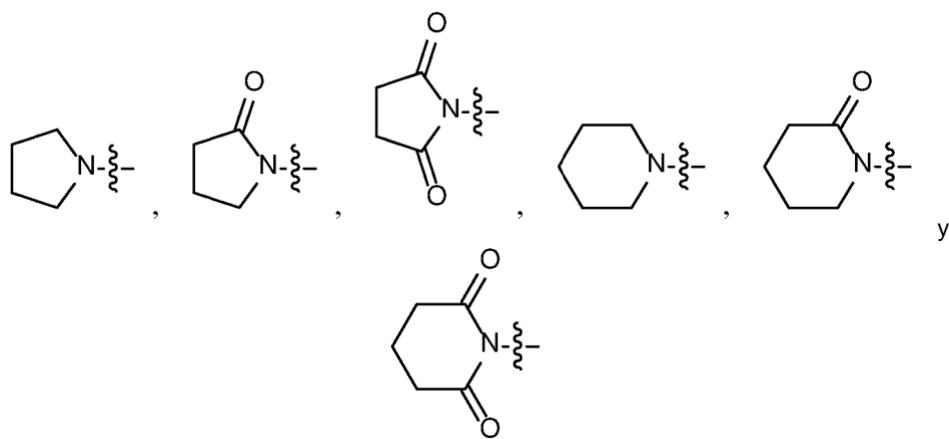
- 5 R_1 y R_2 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, halo, ciano, alquilo C_{1-8} , - NR_7R_8 , -NH-alquilen C_{1-6} - NR_9R_{10} , -NHCO-alquilen C_{1-6} - NR_9R_{10} , -NH-alquilen C_{1-6} -CO- NR_9R_{10} , -NHCO-alquilen C_{1-6} -COO-alquilo C_{1-6} , -NH-cicloalquilen C_{3-6} -CO- NR_9R_{10} , -NH-alquilen C_{2-6} -CONR₉R₁₀, -NH-alquilen C_{1-6} -ciano, -NHCO-NH- R_{11} , -CONR₁₂R₁₃ y -CONH-alquilen C_{1-6} -NR₁₂R₁₃, en donde el alquilo C_{1-8} está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo o amino, con la condición de que R_1 y R_2 no sean ambos H;
- 10 R_7 y R_8 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C_{1-6} , alquilacilo C_{1-6} y alquilsulfonilo C_{1-6} ; o R_7 y R_8 junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros, y el heterociclilo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con oxo;
- R_9 y R_{10} se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, hidroxilo y alquilo C_{1-6} ; o R_9 y R_{10} junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros;
- 15 R_{11} se selecciona entre el grupo que consiste en un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} ;
- R_{12} y R_{13} se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C_{1-6} , alquilacilo C_{1-6} y alquilsulfonilo C_{1-6} ; o R_{12} y R_{13} junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros, y el heterociclilo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con oxo;
- 20 R_3 se selecciona entre el grupo que consiste en H y halo;
- R_4 se selecciona entre el grupo que consiste en ciano y -CONH₂;
- R_5 y R_6 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, hidroxilo y halo.

25 En algunos compuestos descritos en el presente documento, R_1 y R_2 cada uno de se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, halo, ciano, alquilo C_{1-6} , - NR_7R_8 , -NH-alquilen C_{1-4} - NR_9R_{10} , -NHCO-alquilen C_{1-4} - NR_9R_{10} , -NH-alquilen C_{1-4} -CO- NR_9R_{10} , -NHCO-alquilen C_{1-4} -COO-alquilo C_{1-4} , -NH-cicloalquilen C_{3-5} -CO- NR_9R_{10} , -NH-alquilen C_{2-4} -CONR₉R₁₀, -NH-alquilen C_{1-4} -ciano, -NHCO-NH- R_{11} , -CONR₁₂R₁₃ y -CONH-alquilen C_{1-4} -NR₁₂R₁₃, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo o amino, con la condición de que R_1 y R_2 no sean ambos H.

30 En algunos compuestos descritos en el presente documento, R_1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, halo, ciano, alquilo C_{1-8} , - NR_7R_8 , -NH-alquilen C_{1-6} - NR_9R_{10} , -NHCO-alquilen C_{1-6} - NR_9R_{10} , -NH-alquilen C_{1-6} -CO- NR_9R_{10} , -NHCO-alquilen C_{1-6} -COO-alquilo C_{1-6} , -NH-cicloalquilen C_{3-6} -CO- NR_9R_{10} , -NH-alquilen C_{2-6} -CONR₉R₁₀, -NH-alquilen C_{1-6} -ciano, -NHCO-NH- R_{11} , -CONR₁₂R₁₃ y -CONH-alquilen C_{1-6} -NR₁₂R₁₃, en donde el alquilo C_{1-8} está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo o amino; y R_2 se selecciona entre el grupo que consiste en H y -NH₂, con la condición de que R_1 y R_2 no sean ambos H.

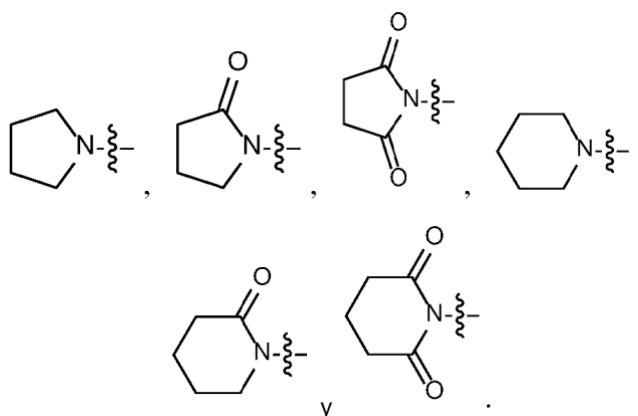
40 En algunos compuestos descritos en el presente documento, R_1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, halo, ciano, alquilo C_{1-6} , - NR_7R_8 , -NH-alquilen C_{1-4} - NR_9R_{10} , -NHCO-alquilen C_{1-4} - NR_9R_{10} , -NH-alquilen C_{1-4} -CO- NR_9R_{10} , -NHCO-alquilen C_{1-4} -COO-alquilo C_{1-4} , -NH-cicloalquilen C_{3-5} -CO- NR_9R_{10} , -NH-alquilen C_{2-4} -CONR₉R₁₀, -NH-alquilen C_{1-4} -ciano, -NHCO-NH- R_{11} , -CONR₁₂R₁₃ y -CONH-alquilen C_{1-4} -NR₁₂R₁₃, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo o amino; y R_2 se selecciona entre el grupo que consiste en H y -NH₂, con la condición de que R_1 y R_2 no sean ambos H.

45 En algunos compuestos descritos en el presente documento, R_7 y R_8 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C_{1-4} , alquilacilo C_{1-4} y alquilsulfonilo C_{1-4} ; o R_7 y R_8 junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heterociclilo seleccionado entre el grupo que consiste en:



5 En algunos compuestos descritos en el presente documento, R₇ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, alquilacilo C₁₋₆ y alquilsulfonilo C₁₋₆; R₈ se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₆; o R₇ y R₈ junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros, y el heterociclilo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con oxo.

10 En algunos compuestos descritos en el presente documento, R₇ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₄, alquilacilo C₁₋₄ y alquilsulfonilo C₁₋₄; R₈ se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₄; o R₇ y R₈ junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heterociclilo seleccionado entre el grupo que consiste en:

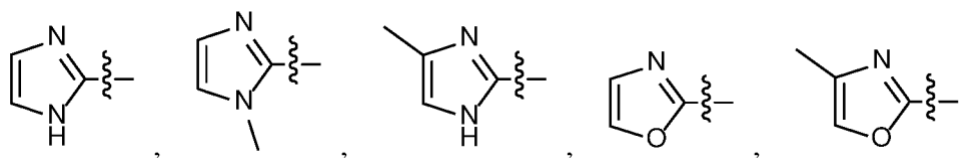


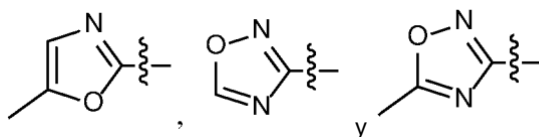
15 En algunos compuestos descritos en el presente documento, R₉ y R₁₀ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, hidroxilo y alquilo C₁₋₄; o R₉ y R₁₀ junto con el átomo de N al que están unidos, forman pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo u oxazolidinilo.

20 En algunos compuestos descritos en el presente documento, R₉ se selecciona entre el grupo que consiste en H, hidroxilo y alquilo C₁₋₆; R₁₀ se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₆; o R₉ y R₁₀ junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros.

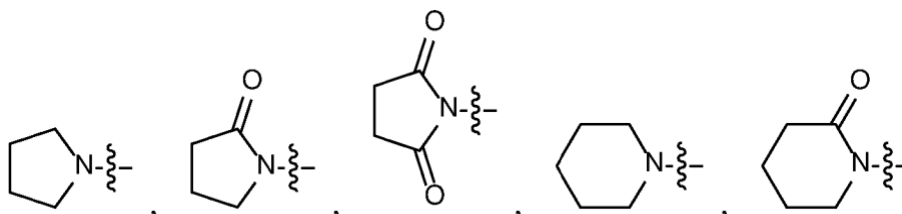
25 En algunos compuestos descritos en el presente documento, R₉ se selecciona entre el grupo que consiste en H, hidroxilo y alquilo C₁₋₄; R₁₀ se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₄; o R₉ y R₁₀ junto con el átomo de N al que están unidos, forman pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo u oxazolidinilo.

30 En algunos compuestos descritos en el presente documento, R₁₁ es un heteroarilo seleccionado entre el grupo que consiste en:

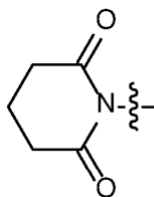




5 En algunos compuestos descritos en el presente documento, R₁₂ y R₁₃ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₄, alquilacilo C₁₋₄ y alquilsulfonilo C₁₋₄; o R₁₂ y R₁₃ junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heterociclilo seleccionado entre el grupo que consiste en:

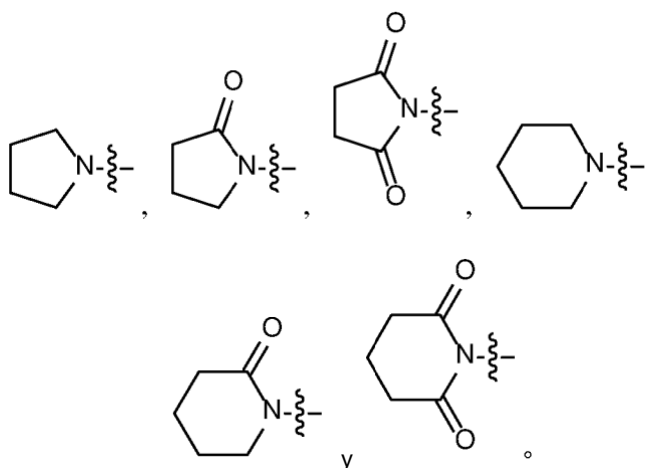


10 y



15 En algunos compuestos descritos en el presente documento, R₁₂ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, alquilacilo C₁₋₆ y alquilsulfonilo C₁₋₆; R₁₃ se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₆; o R₁₂ y R₁₃ junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros, y el heterociclilo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con oxo.

20 En algunos compuestos descritos en el presente documento, R₁₂ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₄, alquilacilo C₁₋₄ y alquilsulfonilo C₁₋₄; R₁₃ se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₄; o R₁₂ y R₁₃ junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heterociclilo seleccionado entre el grupo que consiste en:



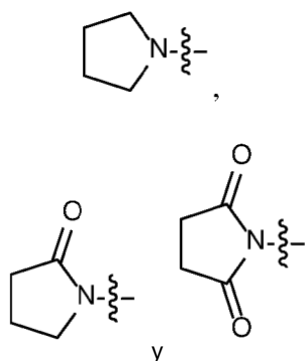
25 y

30 En algunos compuestos descritos en el presente documento, R₁ y R₂ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, ciano, metilo, etilo, propilo, butilo, -NR₇R₈, -NH-metilen-NR₉R₁₀, -NH-etilen-NR₉R₁₀, -NH-propilen-NR₉R₁₀, -NHCO-metilen-NR₉R₁₀, -NHCO-etilen-NR₉R₁₀, -NHCO-propilen-NR₉R₁₀, -NH-metilen-CO-NR₉R₁₀, -NH-etilen-CO-NR₉R₁₀, -NH-propilen-CO-NR₉R₁₀, -NHCO-metilen-COO-metilo, -NHCO-metil-en-COO-etilo, -NHCO-metilen-COO-propilo, -NHCO-etilen-COO-metilo, -NHCO-etilen-COO-etilo, -NHCO-etilen-COO-propilo, -NHCO-propilen-COO-metilo, -NHCO-propilen-COO-etilo, -NHCO-propilen-COO-propilo, -NH-ciclopropilen-CO-NR₉R₁₀, -NH-ciclobutilen-CO-NR₉R₁₀, -NH-ciclopentilen-CO-NR₉R₁₀, -NH-vinilen-CONR₉R₁₀, -NH-propenilen-CONR₉R₁₀, -NH-alílen-CONR₉R₁₀, -NH-metilen-ciano, -NH-etilen-ciano, -NH-propilen-ciano, -NHCO-NH-R₁₁, -

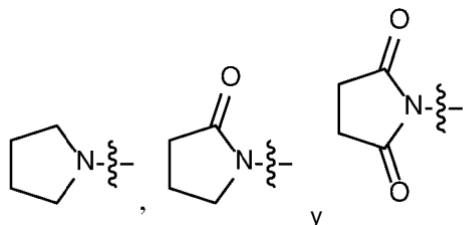
CONR₁₂R₁₃, -CONH-metilen-NR₁₂R₁₃, -CONH-etilen-NR₁₂R₁₃ y -CONH-propilen-NR₁₂R₁₃, en donde el metilo, etilo, propilo o butilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, F, Cl, Br, I, metilamino, etilamino, propilamino, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino y metiletilamino, con la condición de que R₁ y R₂ no sean ambos H.

5 En algunos compuestos descritos en el presente documento, R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, ciano, metilo, etilo, propilo, butilo, -NR₇R₈, -NH-metilen-NR₉R₁₀, -NH-etilen-NR₉R₁₀, -NH-propilen-NR₉R₁₀, -NHCO-metil-en-NR₉R₁₀, -NHCO-etilen-NR₉R₁₀, -NHCO-propilen-NR₉R₁₀, -NH-metilen-CO-NR₉R₁₀, -NH-etilen-CO-NR₉R₁₀, -NH-propilen-CO-NR₉R₁₀, -NHCO-metilen-COO-metilo, -NHCO-metilen-COO-etilo, -NHCO-metil-en-COO-propilo, -NHCO-etilen-COO-metilo, -NHCO-etilen-COO-etilo, -NHCO-etilen-COO-propilo, -NHCO-propilen-COO-metilo, -NHCO-propilen-COO-etilo, -NHCO-propilen-COO-propilo, -NH-ciclopropilen-CO-NR₉R₁₀, -NH-ciclobutilen-CO-NR₉R₁₀, -NH-ciclopentilen-CO-NR₉R₁₀, -NH-vinilen-CONR₉R₁₀, -NH-propenilen-CONR₉R₁₀, -NH-alilen-CONR₉R₁₀, -NH-metilen-ciano, -NH-etilen-ciano, -NH-propilen-ciano, -NH-CO-NH-R₁₁, -CONR₁₂R₁₃, -CONH-metilen-NR₁₂R₁₃, -CONH-etilen-NR₁₂R₁₃ y -CONH-propilen-NR₁₂R₁₃, en donde el metilo, etilo, propilo o butilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, F, Cl, Br, I, metilamino, etilamino, propilamino, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino y metiletilamino; y R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en H y -NH₂, con la condición de que R₁ y R₂ no sean ambos H.

20 En algunos compuestos más descritos en el presente documento, R₇ y R₈ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, metilo, etilo, propilo, formilo, acetilo, propionilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo y propilsulfonilo; o R₇ y R₈ junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heterociclilo seleccionado entre el grupo que consiste en:



30 En algunos compuestos descritos en el presente documento, R₇ se selecciona entre el grupo que consiste en H, metilo, etilo, propilo, formilo, acetilo, propionilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo y propilsulfonilo; R₈ se selecciona entre el grupo que consiste en H, metilo, etilo y propilo; o R₇ y R₈ junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heterociclilo seleccionado entre el grupo que consiste en:

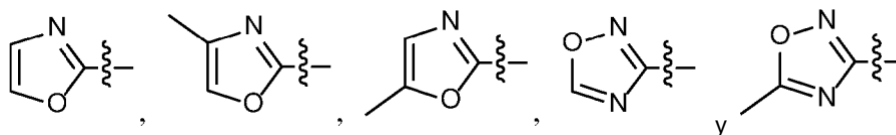


40 En algunos compuestos descritos en el presente documento, R₉ y R₁₀ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, hidroxilo, metilo, etilo y propilo; o R₉ y R₁₀ junto con el átomo de N al que están unidos, forman piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo.

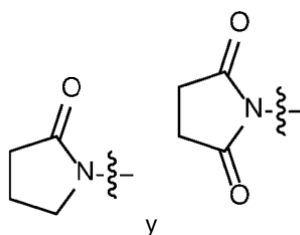
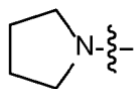
45 En algunos compuestos descritos en el presente documento, R₉ se selecciona entre el grupo que consiste en H, hidroxilo, metilo, etilo y propilo; R₁₀ se selecciona entre el grupo que consiste en H, metilo, etilo y propilo; o R₉ y R₁₀ junto con el átomo de N al que están unidos, forman piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo.

En algunos compuestos descritos en el presente documento, R₁₁ es un heteroarilo seleccionado entre el grupo que consiste en:

45



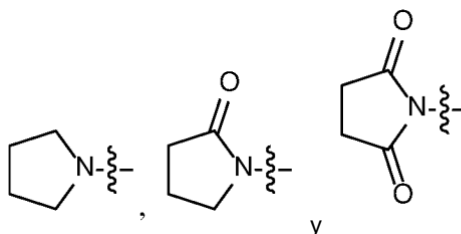
En algunos compuestos descritos en el presente documento, R₁₂ y R₁₃ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, metilo, etilo, propilo, formilo, acetilo, propionilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo y propilsulfonilo; o R₁₂ y R₁₃ junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heterociclilo seleccionado entre el grupo que consiste en:



10

En algunos compuestos descritos en el presente documento, R₁₂ se selecciona entre el grupo que consiste en H, metilo, etilo, propilo, formilo, acetilo, propionilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo y propilsulfonilo; R₁₃ se selecciona entre el grupo que consiste en H, metilo, etilo y propilo; o R₁₂ y R₁₃ junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heterociclilo seleccionado entre el grupo que consiste en:

15



En algunos compuestos descritos en el presente documento, R₁ y R₂ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, Br, ciano, metilo, -NR₇R₈, -NH-etilen-NR₉R₁₀,

20

-NHCO-metilen-NR₉R₁₀, -NH-metilen-CO-NR₉R₁₀, -NH-etilen-CO-NR₉R₁₀, -NHCO-etilen-COO-etilo, -NH-ciclobutilen-CO-NR₉R₁₀, -NH-propenilen-CONR₉R₁₀, -NH-etilen-ciano, -NHCO-NH-R₁₁, -CONR₁₂R₁₃ y -CONH-etilen-NR₁₂R₁₃, en donde el metilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, F o metil-amino, con la condición de que R₁ y R₂ no sean ambos H.

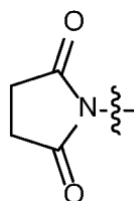
25

En algunos compuestos descritos en el presente documento, R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en H, Br, ciano, metilo, -NR₇R₈, -NH-etilen-NR₉R₁₀, -NHCO-metilen-NR₉R₁₀, -NH-metilen-CO-NR₉R₁₀, -NH-etilen-CO-NR₉R₁₀, -NHCO-etilen-COO-etilo, -NH-ciclobutilen-CO-NR₉R₁₀, -NH-propenilen-CONR₉R₁₀, -NH-etilen-ciano, -NHCO-NH-R₁₁, -CONR₁₂R₁₃ y -CONH-etilen-NR₁₂R₁₃, en donde el metilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, F o metil-amino; y R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en H y -NH₂, con la condición de que R₁ y R₂ no sean ambos H.

30

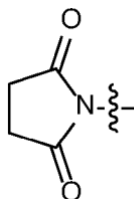
En algunos compuestos descritos en el presente documento, R₇ y R₈ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, etilo, acetilo y metilsulfonilo; o R₇ y R₈ junto con el átomo de N al que están unidos, forman

35



En algunos compuestos descritos en el presente documento, R₇ se selecciona entre el grupo que consiste en H, etilo, acetilo y metilsulfonilo; R₈ se selecciona entre el grupo que consiste en H y etilo; o R₇ y R₈ junto con el átomo de N al que están unidos, forman

5



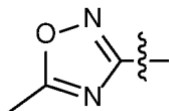
En algunos compuestos descritos en el presente documento, R₉ y R₁₀ cada uno de se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H e hidroxilo; o R₉ y R₁₀ junto con el átomo de N al que están unidos, forman morfolinilo.

10

En algunas realizaciones preferidas, R₉ se selecciona entre el grupo que consiste en H y hidroxilo; R₁₀ se selecciona entre H; o R₉ y R₁₀ junto con el átomo de N al que están unidos, forman morfolinilo.

En algunas realizaciones preferidas, R₁₁ es

15



En algunos compuestos descritos en el presente documento, R₁₂ y R₁₃ cada uno de se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y metilo.

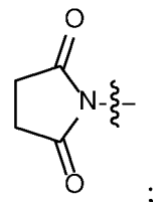
20

En algunos compuestos descritos en el presente documento, R₁₂ se selecciona entre el grupo que consiste en H y metilo; y R₁₃ se selecciona entre el grupo que consiste en H y metilo.

En algunos compuestos descritos en el presente documento, R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en H, Br, ciano, metilo, -NR₇R₈, -NH-etilen-NR₉R₁₀, -NHCO-metilen-NR₉R₁₀, -NH-metilen-CO-NR₉R₁₀, -NH-etilen-CO-NR₉R₁₀, -NHCO-etilen-COO-etilo, -NH-ciclobutilen-CO-NR₉R₁₀, -NH-propenilen-CONR₉R₁₀, -NH-etilen-ciano, -NHCO-NH-R₁₁, -CONR₁₂R₁₃ y -CONH-etilen-NR₁₂R₁₃, en donde el metilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, F o metilamino; R₇ y R₈ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, etilo, acetilo y metilsulfonilo; o R₇ y R₈ junto con el átomo de N al que están unidos, forman

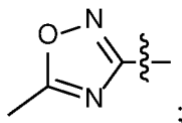
25

30



R₉ y R₁₀ cada uno de se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H e hidroxilo; o R₉ y R₁₀ junto con el átomo de N al que están unidos, forman morfolinilo; R₁₁ es

35



R₁₂ y R₁₃ cada uno de se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y metilo; y R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en H y -NH₂, con la condición de que R₁ y R₂ no sean ambos H.

40

En algunos compuestos descritos en el presente documento, R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en H, Br, -CN, -NH₂, -NHC₂H₅, -N(C₂H₅)₂, -NHC(=O)CH₃, -NHCO₂CH₃, -NHCH₂CH₂-morfolinilo, -NHC(=O)CH₂-morfolinilo, -NHCH₂CH₂C(=O)-morfolinilo, -NHCH₂C(=O)-morfolinilo, -NHC(=O)CH₂CH₂C(=O)OC₂H₅, succinimido, -NH-ciclobutilen-C(=O)-morfolinilo, -NHCH₂CH=CHC(=O)NHOH, -NHCH₂CH₂C(=O)NHOH, -NHCH₂CH₂CN, -NHC(=O)NH-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo), -C(=O)NH₂, -C(=O)NHCH₃, -C(=O)NHCH₂CH₂NH₂, -CH₂OH, -CH₂F, -CHF₂ y -

45

CH_2NHCH_3 ; y R_2 se selecciona entre el grupo que consiste en H y $-\text{NH}_2$, con la condición de que R_1 y R_2 no sean ambos H.

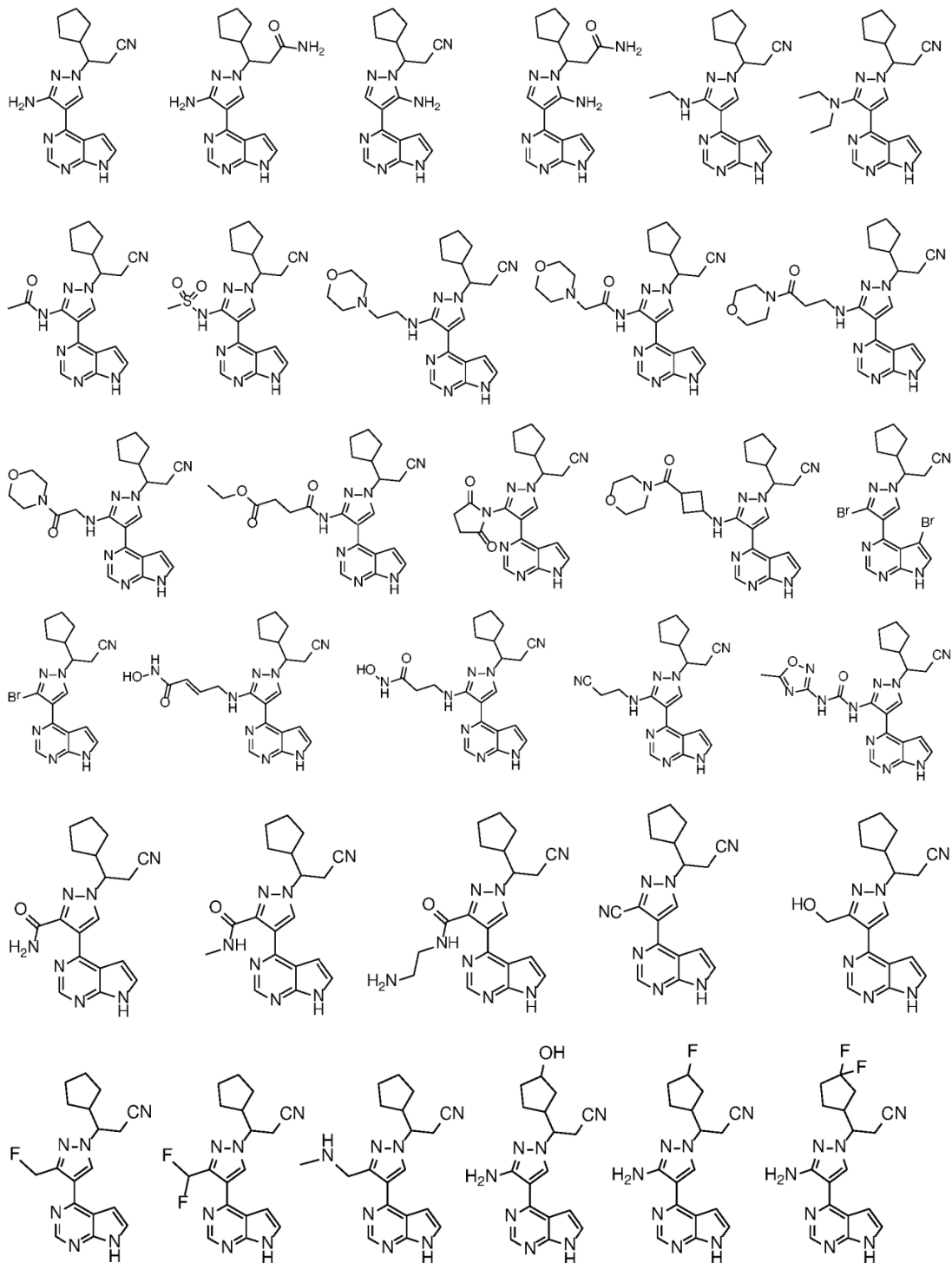
5

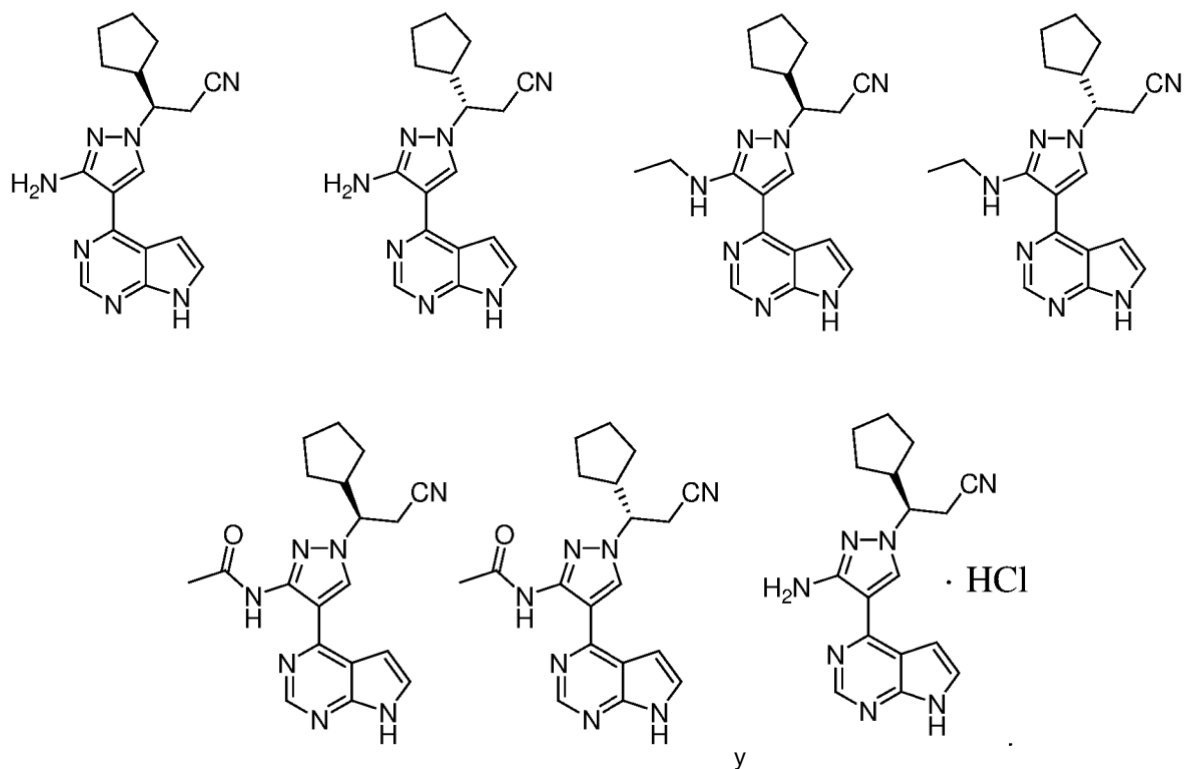
En algunas realizaciones preferidas, R_3 se selecciona entre el grupo que consiste en H y Br.

En algunas realizaciones preferidas, R_8 y R_6 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, hidroxilo y F.

10

En algunos compuestos descritos en el presente documento, el compuesto de Fórmula (I) de la presente solicitud se selecciona entre el grupo que consiste en:



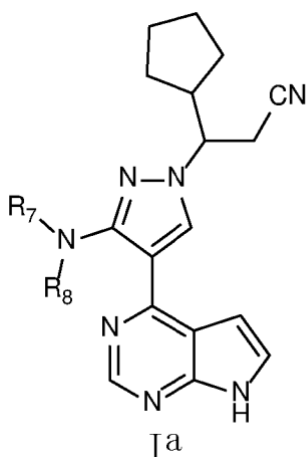


5

y

Como realización preferible para el compuesto de Fórmula (I) de la presente solicitud, se proporciona el compuesto representado por la Fórmula (Ia), un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se muestra a continuación:

10



en donde, R₇ y R₈ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, alquilalilo C₁₋₆ y alquilsulfonilo C₁₋₆.

15

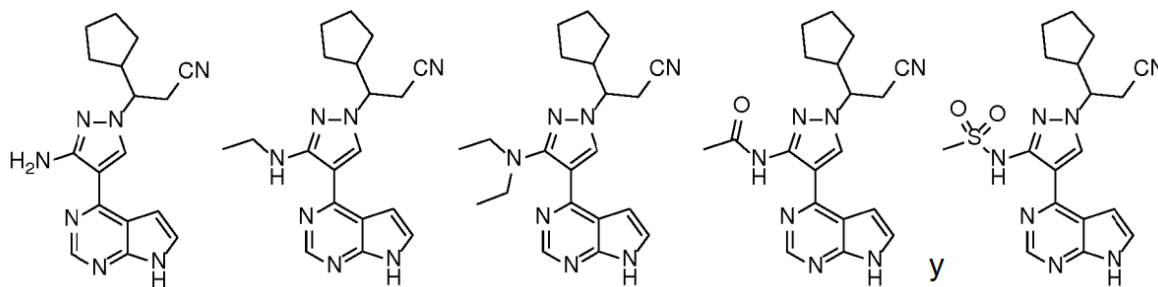
Como realización preferible para el compuesto representado por la Fórmula (Ia), R₇ y R₈ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, acetilo, propionilo, butirilo, valerilo, hexanoilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, butilsulfonilo, pentilsulfonilo y hexilsulfonilo.

20

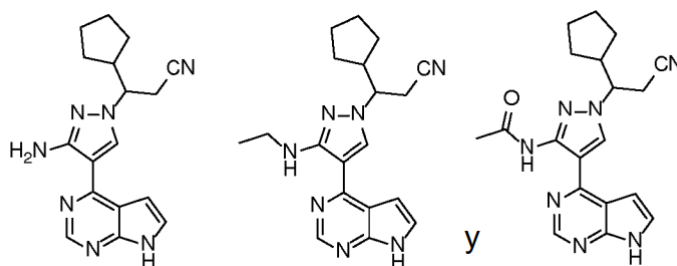
Como realización preferible para el compuesto representado por la Fórmula (Ia), R₇ se selecciona entre H, y R₈ se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, acetilo, propionilo, butirilo, valerilo, hexanoilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, butilsulfonilo, pentilsulfonilo y hexilsulfonilo.

25

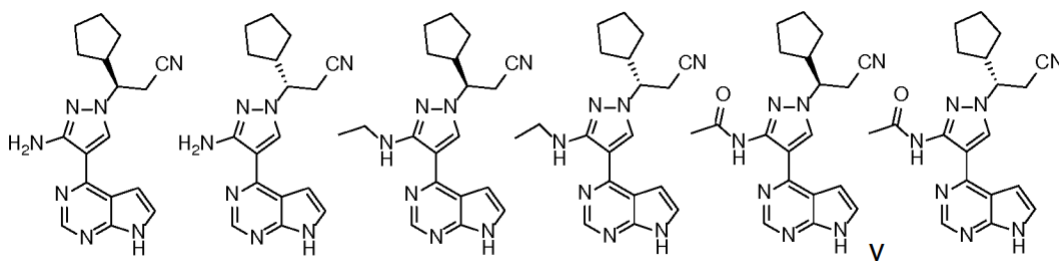
En algunas realizaciones preferidas particularmente específicas, el compuesto de Fórmula (Ia) de la presente solicitud se selecciona del grupo que consiste en:



5 En otras realizaciones particularmente preferidas, el compuesto de Fórmula (I) de la presente solicitud se selecciona entre el grupo que consiste en:



10 En algunas realizaciones, el estereoisómero del compuesto de Fórmula (I) se selecciona de manera particularmente preferida del grupo que consiste en:



Definiciones

15 A menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos usados en el presente documento tienen los siguientes significados. Si un término o frase particular no se define específicamente, no puede considerarse indefinido o poco claro, y se entenderá de acuerdo con el sentido corriente en la técnica. Cuando se cita un nombre comercial en el presente documento, se pretende que indique el producto correspondiente o su principio activo.

20 El término "opcional" u "opcionalmente" pretende significar que el evento o circunstancia descrito posteriormente puede ocurrir o no, y que la descripción incluye casos en los que ocurre dicho evento o circunstancia y casos en los que no ocurre dicho evento o circunstancia. Por ejemplo, cuando etilo está "opcionalmente" sustituido con halo, se pretende que signifique que el etilo puede estar sin sustituir (CH₂CH₃), monosustituido (por ejemplo, CH₂CH₂F), polisustituido (por ejemplo, CHFCH₂F, CH₂CHF₂, etc) o totalmente sustituido (CF₂CF₃). Los expertos en la materia entenderán con respecto a cualquier grupo que contenga uno o más sustituyentes que dichos grupos no pretenden introducir ningún patrón de sustitución o sustitución que sea estéricamente impráctico y/o sintéticamente inviable.

30 "C_{m-n}" como se usa en el presente documento significa que hay m-n átomos de carbono en el resto. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₈" significa que hay 1-8 átomos de carbono en el grupo alquilo.

35 El intervalo numérico como se usa en el presente documento se refiere a cada número entero dentro del intervalo dado. Por ejemplo, "C₁₋₈" significa que el grupo puede tener un átomo de carbono, dos átomos de carbono, tres átomos de carbono, cuatro átomos de carbono, cinco átomos de carbono, seis átomos de carbono, siete átomos de carbono u ocho átomos de carbono.

El término "sustituido" pretende significar que uno o más átomos de hidrógeno en el átomo específico está sustituido

con uno o más sustituyentes, siempre que el estado de valencia del átomo específico sea normal y el compuesto sustituido sea estable. Cuando el sustituyente es oxo (es decir, =O), se pretende que signifique que dos átomos de hidrógeno están sustituidos y que el oxo no aparecerá en un grupo aromático.

5 Cuando aparece cualquier variable (por ejemplo, R) en la composición o estructura de un compuesto más de una vez, la variable se define independientemente en cada caso. Por tanto, por ejemplo, si un grupo está sustituido con 0-2 Rs, el grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta dos Rs, y en cada caso, R se selecciona independientemente. Además, se permite la combinación de sustituyentes y/o variantes de los mismos si tal combinación da como resultado un compuesto estable.

10 El término "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "hidroxilo" se refiere a un grupo -OH.

15 El término "ciano" se refiere a un grupo -CN.

El término "oxo" se refiere un grupo =O.

20 El término "amino" se refiere a un grupo -NH₂, un grupo -NH(alquilo C₁₋₆) o un grupo -N(alquilo C₁₋₆)₂. Los ejemplos específicos del grupo amino incluyen, pero sin limitación, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHC₂H₅, -N(C₂H₅)₂, -N(C₃H₇)₂, -N(CH₃)C₂H₅ y similares.

25 El término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático saturado lineal o ramificado que consta de átomos de carbono y átomos de hidrógeno, el cual está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. Los ejemplos no limitantes de este término incluyen metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, -CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH(CH₂CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -C(CH₂CH₃)₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)(CH₂CH₃) y similares. La expresión "alquilo C₁₋₈" se refiere a un alquilo que tiene de 1-8 átomos de carbono. La expresión "alquilo C₁₋₆" se refiere a un alquilo que tiene de 1-6 átomos de carbono. La expresión "alquilo C₁₋₄" se refiere a un alquilo que tiene de 1-4 átomos de carbono. El "alquilo", "alquilo C₁₋₈", "alquilo C₁₋₆" o "alquilo C₁₋₄" puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo y amino.

35 Un grupo compuesto por una descripción literal, el cual indica el número de átomos de carbono, tal como "prop-", "but-", "pent-" y similares, y un grupo funcional, incluye todos los isómeros de los mismos, por ejemplo, 1) grupo butilo incluye CH₃CH₂CH₂-, (CH₃)₂CH-; 2) grupo butirilo incluye CH₃CH₂CH₂CO-, (CH₃)₂CHCO-.

40 El término "alquilenos" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático saturado lineal o ramificado que consta de átomos de carbono y átomos de hidrógeno, el cual está unido al resto de la molécula a través de dos sitios de enlace. Los ejemplos no limitantes de este término incluyen metileno (-CH₂-), 1,1-etileno (-CH(CH₃)-), 1,2-etileno (-CH₂CH₂-), 1,1-propileno (-CH(CH₂CH₃)-), 1,2-propileno (-CH₂CH(CH₃)-), 1,3-propileno (-CH₂CH₂CH₂-), 1,4-butileno (-CH₂CH₂CH₂CH₂-) y similares. La expresión "alquilenos C₁₋₆" se refiere a un alquilenos que tiene de 1-6 átomos de carbono. La expresión "alquilenos C₁₋₄" se refiere a un alquilenos que tiene de 1-4 átomos de carbono.

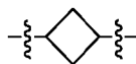
45 El término "cicloalquilenos" se refiere a un cicloalcano saturado, el cual está unido al resto de la molécula a través de dos sitios de unión. Los ejemplos no limitantes de este término incluyen 1,2-ciclopropileno (



), 1,1-ciclopropileno (



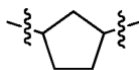
50), 1,3-ciclobutileno (



55), 1,1-ciclobutileno (

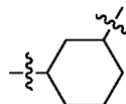


), 1,3-ciclopentileno (

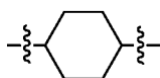


5

), 1,3-ciclohexileno (



10) , 1,4-ciclohexileno (



15) y similares. La expresión "cicloalquileo C₃₋₆" se refiere a un cicloalquileo que tiene de 3~6 átomos de carbono. La expresión "cicloalquileo C₃₋₅" se refiere a un cicloalquileo que tiene de 3~5 átomos de carbono.

20 El término "alquenileno" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático insaturado lineal o ramificado que consta de átomos de carbono y átomos de hidrógeno y que contiene al menos un doble enlace, el cual está unido al resto de la molécula mediante dos sitios de enlace. Los ejemplos no limitantes de "alquenileno" incluyen, pero sin limitación, 1,2-vinileno (-CH=CH-), 1,3-propenileno (-CH=CH-CH₂-), 1,4-but-2-enileno (-CH₂-CH=CH-CH₂-) y similares. La expresión "alquenileno C₂₋₆" se refiere a un alquenileno que tiene de 2~6 átomos de carbono. La expresión "alquenileno C₂₋₄" se refiere a un alquenileno que tiene de 2~4 átomos de carbono.

25 El término "alquilacilo" se refiere a un grupo formado conectando un alquilo con -CO-, y ejemplos no limitantes del mismo incluyen formilo, acetilo, propionilo, butirilo y similares. La expresión "alquilacilo C₁₋₆" se refiere a un grupo formado conectando alquilo C₁₋₆ con -CO-. La expresión "alquilacilo C₁₋₄" se refiere a un grupo formado conectando alquilo C₁₋₄ con -CO-.

30 El término "alquilsulfonilo" se refiere a un grupo formado conectando un alquilo con -SO₂-, y ejemplos no limitantes del mismo incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, butilsulfonilo y similares. La expresión "alquilsulfonilo C₁₋₆" se refiere a un grupo formado conectando alquilo C₁₋₆ con -SO₂-. La expresión "alquilsulfonilo C₁₋₄" se refiere a un grupo formado conectando alquilo C₁₋₄ con -SO₂-.

35 El término "heteroarilo" se refiere a un sistema monocíclico o policíclico condensado, el cual contiene al menos un átomo de anillo seleccionado entre N, O o S y los otros átomos del anillo son C y tiene al menos un anillo aromático. Los ejemplos no limitantes de "heteroarilo" incluyen, pero sin limitación, pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrazolilo, triazolilo, triazinilo, benzofurilo, benzotienilo, indolilo, isoindolilo y similares. La expresión "heteroarilo de 5 o 6 miembros" se refiere a un heteroarilo que tiene de 5~6 átomos en el anillo. El "heteroarilo" o "heteroarilo de 5 o 6 miembros" puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, halo y alquilo C₁₋₄.

45 El término "heterociclilo" se refiere a un sistema de anillo espiro, policíclico condensado, monocíclico condensado no aromático, en donde una parte de los átomos del anillo puede ser uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O, S(O)_n (en donde, n es 0, 1 o 2), ay los otros átomos del anillo son C. Tal anillo puede estar saturado o insaturado (por ejemplo, tener uno o más dobles enlaces), pero no tener un sistema de electrones π conjugados completo. Los ejemplos no limitantes de "heterociclilo" incluyen oxiranilo, tiiranilo, aziranilo, azetidilo, oxetanilo, tietanilo, tetrahydrofuranilo, pirrolidinilo, oxazolidinilo, tetrahidropirazolilo, pirrolinilo, dihydrofuranilo, dihydrotienilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiapiiranilo, morfolinilo, piperazinilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, dihidrotiapiiranilo, azacicloheptilo, oxacicloheptilo, tiacicloheptilo, oxaazabicyclo[2.2.1]heptilo, azaespiro[3.3]heptilo y similares. La expresión "heterociclilo de 5 o 6 miembros" se refiere a un heterociclilo que tiene de 5~6 átomos en el anillo. El "heterociclilo" o "heterociclilo de 5 o 6 miembros" puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₄ y oxo.

55 La expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación, las cuales son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, u otros problemas o complicaciones, acordes con una relación beneficio/riesgo razonable.

Por ejemplo, una sal metálica, una sal de amonio, una sal formada con una base orgánica, una sal formada con un ácido inorgánico, una sal formada con un ácido orgánico, una sal formada con un aminoácido alcalino o ácido y similares se pueden mencionar como una sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos no limitantes de una sal metálica incluyen, pero sin limitación, una sal de metal alcalino, tales como sal de sodio, sal de potasio y similares; una sal de metal alcalinotérreo, tal como sal de calcio, sal de magnesio, sal de bario y similares; sal de aluminio y similares. Los ejemplos no limitantes de una sal formada con una base orgánica incluyen, pero sin limitación, aquellas sales formadas con trimetilamina, trietilamina, piridina, metilpiridina, 2,6-dimetilpiridina, etanol amina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, dicitlohexilamina y similares. Los ejemplos no limitantes de una sal formada con un ácido inorgánico incluyen, pero sin limitación, aquellas sales formadas con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares. Los ejemplos no limitantes de una sal formada con un ácido orgánico incluyen, pero sin limitación, aquellas sales formadas con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido málico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-metilbencenosulfónico y similares. Los ejemplos no limitantes de una sal formada con un aminoácido alcalino incluyen, pero sin limitación, aquellas sales formadas con arginina, lisina, ornitina y similares. Los ejemplos no limitantes de una sal formada con un aminoácido ácido incluyen, pero sin limitación, aquellas sales formadas con ácido aspártico, ácido glutámico y similares.

La sal farmacéuticamente aceptable como se usa en este documento se puede sintetizar a partir de un compuesto original que contiene un radical ácido o un radical base mediante un proceso químico convencional. En general, el proceso para preparar dicha sal comprende: hacer reaccionar estos compuestos en forma de ácido o base libre con una base o ácido estequiométrico apropiado en agua o un disolvente orgánico o una mezcla de agua y un disolvente orgánico, y después separar un producto sólido de sal de la solución de reacción. Sin embargo, pueden usarse otros procesos para formar una sal. En general, se prefiere un medio no acuoso, tal como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, acetonitrilo y similares.

Algunos de los compuestos de la presente solicitud pueden existir como forma no solvato o forma solvato, incluyendo forma hidratada. En general, la forma solvato es comparativa con la forma no solvato, y ambas están contempladas por la presente invención. Algunos de los compuestos de la presente solicitud pueden existir en forma policristalina o amorfa.

Algunos de los compuestos de la presente solicitud pueden tener un átomo de carbono asimétrico (centro óptico) o un doble enlace. El racemato, el diastereoisómero, el isómero geométrico y el isómero individual están todos incluidos dentro del alcance de la presente invención.

Las representaciones gráficas de los compuestos racémicos, ambiescalémicos y escalemicos o enantioméricamente puros de la presente se obtienen de Maehr, J. Chem. Ed. 1985, 62: 114-120. A menos que se especifique lo contrario, el enlace en forma de cuña y el enlace de línea de puntos se utilizan para representar la configuración absoluta de un centro estereoscópico. Cuando los compuestos de la presente invención contienen un doble enlace olefínico u otro centro geoméricamente asimétrico, a menos que se especifique lo contrario, comprenden isómeros geométricos *E*, *Z*. De forma análoga, las formas de tautómero están todas incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de la presente solicitud pueden tener isómeros geométricos o formas estereoisómeras particulares. Todos estos compuestos están contemplados en la presente solicitud, que incluyen isómeros *cis*-y *trans*, isómeros *Z*-y *E*, enantiómeros (-) y (+), enantiómeros (*R*) y (*S*), diaestereoisómeros, isómeros (*D*), isómeros (*L*), y mezclas racémicas de los mismos y otras mezclas, tal como una mezcla rica en enantiómeros o diastereoisómeros. Todas estas mezclas están incluidas dentro del alcance de la presente invención. Los sustituyentes como el grupo alquilo pueden tener átomos de carbono asimétricos adicionales. Tales isómeros y mezclas de los mismos están todos incluidos dentro del alcance de la presente invención.

Los isómeros (*R*) y (*S*) ópticamente activos y los isómeros *D* y *L* se pueden preparar usando resolución quiral, síntesis quiral o reactivos quirales, u otra tecnología convencional. Si se desea un enantiómero de determinado compuesto de la presente solicitud, este enantiómero puede prepararse mediante una síntesis asimétrica o un proceso de derivatización con un adyuvante quiral, que comprende separar una mezcla de diastereoisómeros y escindir grupos auxiliares para proporcionar un enantiómero puro deseado. Alternativamente, cuando la molécula contiene un grupo funcional alcalino (como un grupo amino) o un grupo funcional ácido (como un grupo carboxilo), se puede formar una sal de diastereoisómero por la molécula y un ácido o base ópticamente activo apropiado, entonces el diastereoisómero se resuelve mediante una cristalización fraccionada o cromatografía como es bien conocido en la técnica, recuperando así un enantiómero puro. Además, la separación de un enantiómero y un diastereoisómero generalmente se logra mediante una cromatografía usando una fase estacionaria quiral, u opcionalmente combinándola con un proceso de derivatización química (por ejemplo, usando una amina para producir una sal carbamato).

El compuesto de la presente solicitud puede contener isótopos atómicos en una proporción no natural, en uno o más átomos que constituyen el compuesto. Por ejemplo, el compuesto se puede marcar con un isótopo radiactivo, tales como tritio (³H), yodo-125 (¹²⁵I) o carbono-14 (¹⁴C). Las transformaciones formadas por todos los isótopos para el compuesto de la presente solicitud, sean radiactivos o no, están contempladas en la presente solicitud.

El compuesto de la presente solicitud también contiene el profármaco del compuesto del presente documento. El término "profármaco" como se usa en este documento se refiere a cualquier vehículo unido covalentemente que libera el compuesto original activo cuando dicho profármaco se administra a un paciente mamífero. El profármaco se puede preparar modificando los grupos funcionales presentes en el compuesto de tal manera que el profármaco se pueda convertir en el compuesto original, mediante una manipulación rutinaria o *in vivo*. El profármaco incluye un compuesto, por ejemplo, en el que el grupo hidroxilo, amino, mercapto o carboxilo está unido a cualquier grupo, y cuando el profármaco se administra a un paciente mamífero, se escindirá para formar hidroxilo libre, amino libre, mercapto libre o grupo carboxilo libre, respectivamente. Ejemplos del profármaco incluyen, pero sin limitación, acetato, derivados de formiato y benzoato del grupo funcional alcohol en los compuestos de la presente invención, o derivados de metilamina y etilamina del grupo funcional amino en los compuestos de la presente invención.

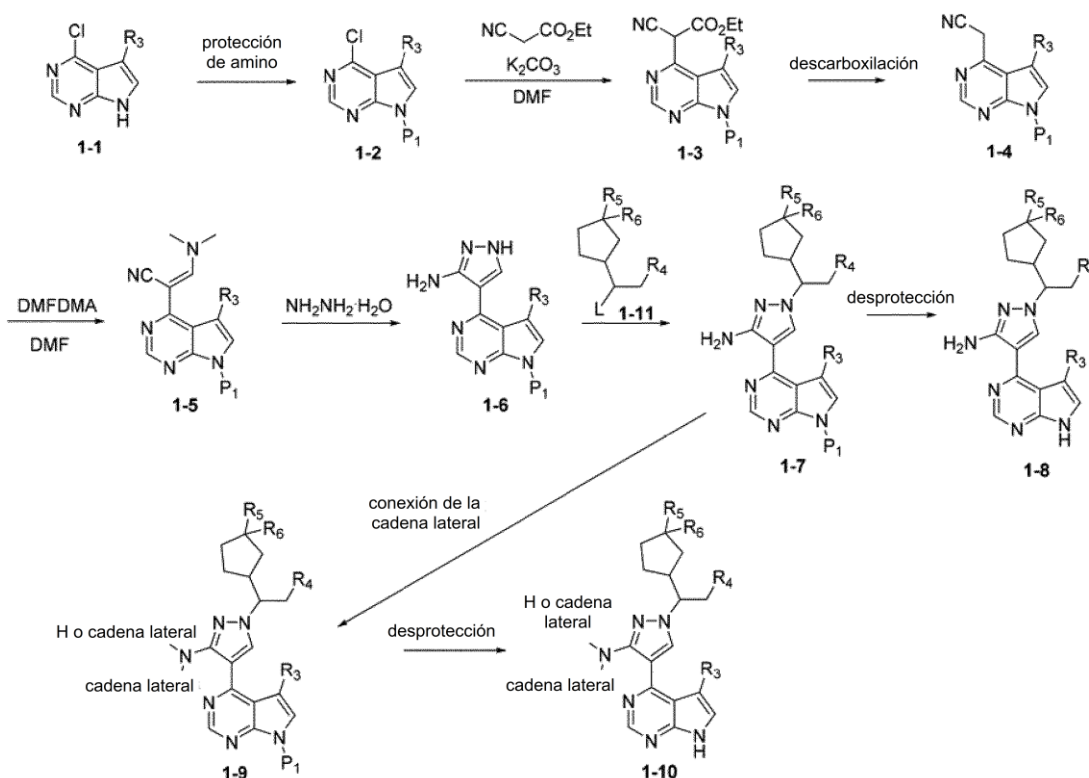
Los compuestos de la presente solicitud se pueden preparar mediante varios procesos de síntesis bien conocidos por un experto en la materia, incluyendo las realizaciones específicas ilustradas en la siguiente descripción, las realizaciones obtenidas combinando las realizaciones específicas con otros procesos de síntesis química, así como realizaciones equivalentes bien conocidas por el experto en la materia. Las realizaciones preferidas incluyen, pero no se limitan a, los Ejemplos de la presente solicitud.

Las reacciones químicas en las realizaciones específicas de la presente solicitud se llevan a cabo en disolventes apropiados que deben ser adecuados para la modificación química de la presente solicitud, así como los reactivos y materiales necesarios en tal modificación. Para obtener los compuestos de la presente solicitud, un experto en la materia a veces necesita modificar o seleccionar etapas de síntesis o procesos de reacción basándose en las realizaciones existentes.

Es un factor de consideración importante para cualquier esquema de síntesis en la técnica seleccionar grupos protectores apropiados para los grupos funcionales reactivos (tales como el grupo amino en la presente solicitud). Como para cualquier practicante capacitado, Greene and Wuts, *Protective Groups In Organic Synthesis*, Wiley and Sons, 1991, tiene autoridad en este aspecto.

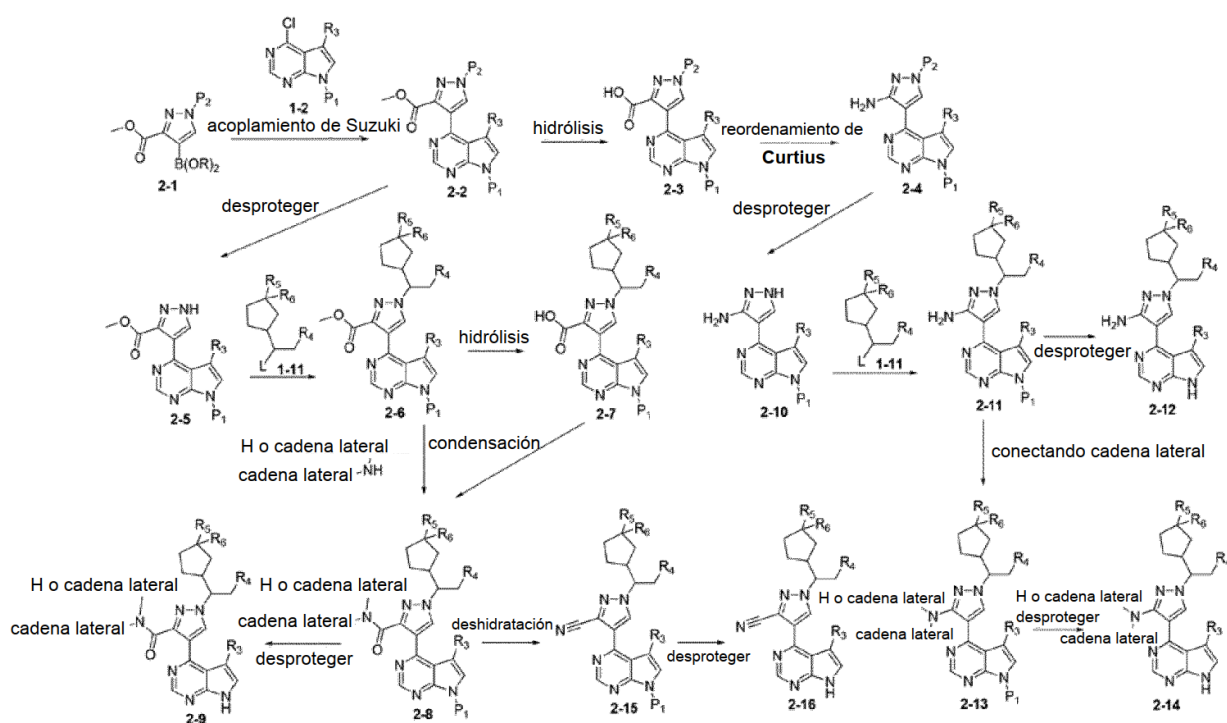
Las reacciones en el presente documento pueden controlarse de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación de un producto se puede controlar mediante métodos de amplio espectro, por ejemplo, espectroscopía de resonancia magnética nuclear (como ^1H o ^{13}C), espectroscopía infrarroja, espectrofotometría (como luz UV-visible) o espectrografía de masas, o por cromatografía, por ejemplo, cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) o cromatografía en capa fina.

Algunos de los compuestos de Fórmula (I) de la presente solicitud pueden ser preparados por una persona experta en la materia de síntesis orgánica mediante un proceso estándar en la técnica de acuerdo con el Esquema 1:



Esquema 1

- Como se muestra en el esquema 1, los compuestos 1-8 y 1-10 que contienen el núcleo de pirazolilo sustituido con amino pueden sintetizarse a partir de pirrolo [2,3-b] pirimidina como material de partida. El grupo amino del compuesto 1-1 se puede proteger con un grupo protector apropiado (P₁) para obtener el compuesto 1-2, el cual que se hace reaccionar con cianoacetato de etilo para producir el compuesto 1-3; el compuesto 1-3 se somete a descarboxilación para producir el compuesto 1-4, el cual, después, se hace reaccionar con N,N-dimetilformamida dimetilacetil (DMF-DMA) para producir el compuesto 1-5; el compuesto 1-5 se hace reaccionar con hidrato de hidrazina y después se cicla para producir el compuesto 1-6 que contiene el núcleo de pirazolilo sustituido con amino, el cual se puede hacer reaccionar adicionalmente con el reactivo 1-11 (en donde L es un grupo saliente) para producir el compuesto 1-7; el grupo protector en el compuesto 1-7 se desprotege para producir el compuesto 1-8 de la presente solicitud. El compuesto 1-7 está conectado con varias cadenas laterales para producir el compuesto 1-9, que se desprotege para producir el compuesto de la presente solicitud que contiene un pirazol sustituido con amino.
- Algunos de los compuestos de Fórmula (I) de la presente solicitud también pueden ser preparados por un experto en la materia de síntesis orgánica mediante un proceso estándar en la técnica de acuerdo con el Esquema 2:

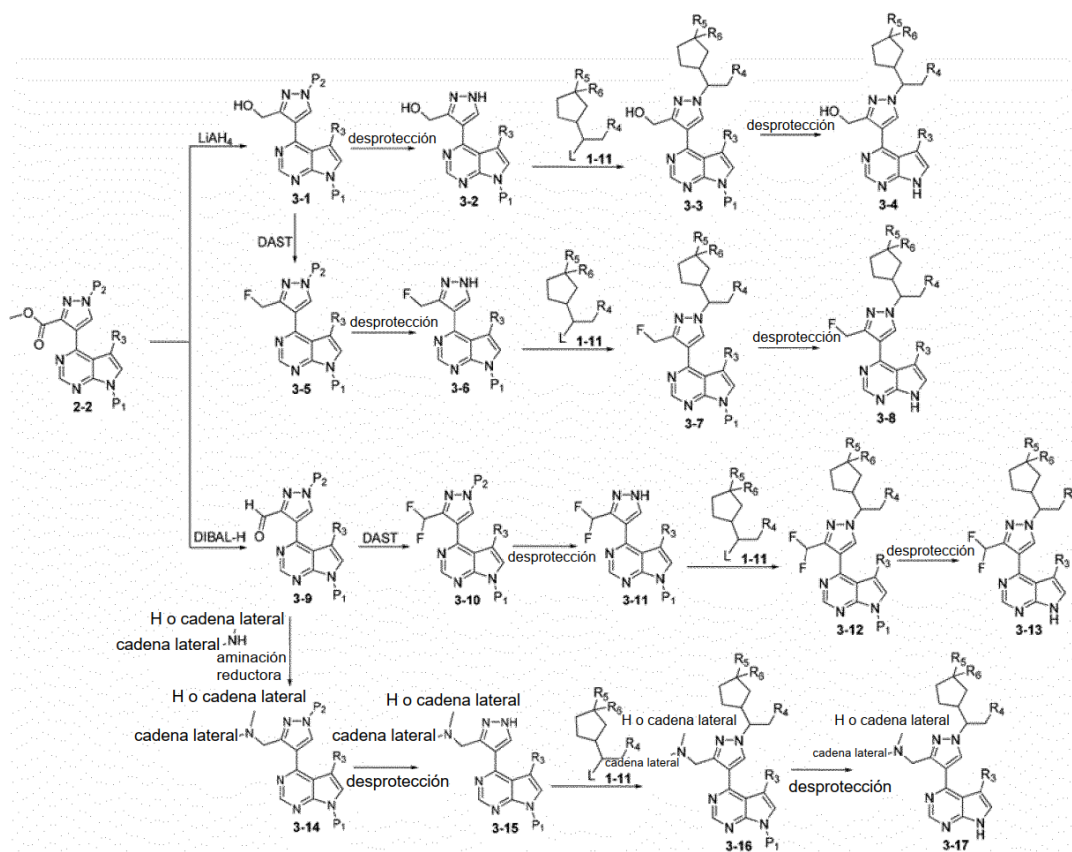


20

Esquema 2

- Como se muestra en el Esquema 2, los compuestos 2-14, 2-9 y 2-16 que contienen el núcleo de pirazolilo sustituido con amino/aminoacilo/ciano pueden sintetizarse a partir de pirazol 2-1 sustituido con un grupo éster (P₂ es un grupo protector) como material de partida. El compuesto 2-1 se hace reaccionar con el compuesto 1-2 mediante la reacción de acoplamiento de Suzuki para producir el compuesto 2-2, el cual se somete a hidrólisis y transposición de Curtius para producir el compuesto 2-4 de pirazol sustituido con amino; el grupo protector en pirazolilo del compuesto 2-4 se desprotege para producir el compuesto 2-10, el cual se hace reaccionar con el reactivo 1-11 (en donde Lis es un grupo saliente) para producir el compuesto 2-11; el compuesto 2-11 puede desprotegerse para producir el compuesto 2-12 de la presente solicitud, o puede desprotegerse después de conectar una cadena lateral al grupo amino para producir el compuesto 2-14 de la presente solicitud. El compuesto 2-2 se puede desproteger y luego reaccionar con el reactivo 1-11 (donde L es un grupo saliente) para producir el compuesto 2-6, que se somete a hidrólisis, después condensación con una amina o reacción directa con una amina para producir el compuesto 2-8. El compuesto 2-8 se puede desproteger para producir el compuesto 2-9 sustituido con amido de la presente solicitud, o el grupo amido se puede someter a hidrólisis para producir el compuesto 2-15 sustituido con ciano, el cual se desprotege para producir el compuesto 2-16 de la presente solicitud.

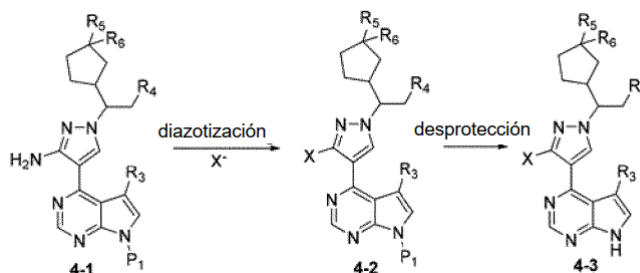
Algunos de los compuestos de Fórmula (I) de la presente solicitud también pueden ser preparados por un experto en la materia de síntesis orgánica mediante un proceso estándar en la técnica de acuerdo con el Esquema 3:



Esquema 3

- 5 Como se muestra en el Esquema 3, los compuestos 3-4, 3-8, 3-13 y 3-17 que contienen el grupo hidroximetilo/fluorometilo/difluorometilo/aminometilo puede sintetizarse a partir del compuesto 2-2 en el Esquema 2. El compuesto 2-2 sustituido con un grupo éster se reduce con hidruro de litio y aluminio para producir el alcohol 3-1, el cual se trata con DAST (trifluoruro de dietilamino azufre) para producir el compuesto fluorado 3-5. El compuesto 2-2 también se puede reducir con DIBAL-H (hidruro de diisobutil aluminio) para producir el compuesto 3-9 sustituido con un grupo aldehído, el cual puede tratarse con DAST para producir el compuesto difluoro 3-10, o someterse a una reacción de aminación reductora para producir el compuesto 3-14. Los intermedios 3-1, 3-5, 3-10 y 3-14 obtenidos se desprotegen, se hacen reaccionar con el compuesto 1-11 (en donde L es un grupo saliente) y después se desprotegen para producir los compuestos 3-4, 3-8, 3-13 y 3-17 de la presente solicitud, respectivamente.

- 15 Algunos de los compuestos de Fórmula (I) también pueden ser preparados por un experto en la materia de síntesis orgánica mediante un proceso estándar en la técnica de acuerdo con el Esquema 4:



Esquema 4

- 20 Como se muestra en el Esquema 4, el compuesto 4-3 que contiene el grupo halo puede sintetizarse a partir del compuesto 4-1 (es decir, el compuesto 1-7 en el esquema 1 o el compuesto 2-11 en el Esquema 2). El compuesto 4-1 se somete a diazotación y halogenación para producir el compuesto 4-2, y el grupo protector del grupo amino del compuesto 4-2 se desprotege para producir el compuesto 4-3 de la presente solicitud.

También se describe en el presente documento el uso de un compuesto representado por la anterior Fórmula (I), un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad mediada por Janus quinasa.

5 También se describe en el presente documento un método para tratar una enfermedad mediada por Janus quinasa, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto representado por la Fórmula (I), un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 La enfermedad mediada por Janus quinasa descrita en la presente solicitud incluye, pero no se limita a, un tumor (tales como linfoma, leucemia). El linfoma descrito en la presente solicitud puede incluir, pero no se limita a, enfermedad de Hodgkin o linfoma no Hodgkiniano, y el linfoma no Hodgkiniano incluye, pero no se limita a, linfoma de linfocitos B y linfoma de linfocitos T. La leucemia descrita en la presente solicitud incluye, pero no se limita a, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide aguda y leucemia mielocítica crónica.

15 Los compuestos de los ejemplos de la presente solicitud exhiben una actividad inhibidora de JAK significativa. Por ejemplo, en una o más pruebas en el presente documento, los compuestos exhiben una actividad inhibidora de JAK de menos de 1000 nM, preferentemente una actividad inhibidora de JAK de menos de 200 nM, más preferentemente una actividad inhibidora de JAK de menos de 100 nM y en particular preferentemente una actividad inhibidora de JAK de menos de 20 nM.

20 En comparación con otros inhibidores de JAK, algunos compuestos representativos de la presente solicitud también exhiben propiedades farmacocinéticas especialmente excelentes, y estos compuestos, como principios activos, pueden administrarse a un paciente en una dosis más baja, reduciendo de esta manera el coste de la terapia del paciente.

El término "paciente" se refiere a cualquier animal incluyendo los mamíferos, preferentemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, vacas, ovejas, caballos o primates, más preferentemente el ser humano.

30 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" como se usa en el presente documento se refiere a una cantidad de un compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o médica que se busca en un tejido, sistema, animal, sujeto o ser humano por un investigador, veterinario, médico u otros profesionales clínicos, que comprende uno o más de:

35 (1) prevenir una enfermedad: por ejemplo, prevenir una enfermedad, trastorno o afección en un sujeto que puede estar predispuesto a la enfermedad, trastorno o afección pero que aún no experimenta o muestra la patología o la sintomatología de la enfermedad;

40 (2) inhibir una enfermedad: por ejemplo, inhibir una enfermedad, trastorno o afección en un individuo que está experimentando o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad, trastorno o afección (es decir, prevenir el desarrollo adicional de la patología y/o sintomatología);

(3) mejorar una enfermedad: por ejemplo, mejorar una enfermedad, trastorno o afección en un individuo que está experimentando o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad, trastorno o afección (es decir, revertir la patología y/o sintomatología).

45 En otro aspecto, la presente solicitud proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto representado por la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

50 Cuando se usan como una medicina, los compuestos de la presente solicitud pueden administrarse en forma de composiciones farmacéuticas. Estas composiciones pueden prepararse de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica y pueden administrarse mediante una diversidad de vías, dependiendo de si se desea un tratamiento local o sistémico y sobre la zona que se va a tratar. La administración puede ser tópica (por ejemplo, transdérmica, epidérmica, oftálmica y a las membranas mucosas, incluyendo administración intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (por ejemplo, por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluyendo por nebulizador; intratraqueal o intranasal), oral o parenteral. La administración parenteral incluye inyección o infusión intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal o intramuscular; o administración intracraneal tales como intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede ser en forma de una sola dosis grande, o puede ser, por ejemplo, mediante una bomba de perfusión continua. Las composiciones y formulaciones farmacéuticas para administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, pomadas, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, pulverizadores, líquidos y polvos. Los vehículos farmacéuticos convencionales, agua, polvos o bases oleaginosas, espesantes y similares pueden ser necesarios o deseables. También pueden ser útiles condones recubiertos, útiles guantes y similares.

65 La presente solicitud también incluye una composición farmacéutica que contiene uno o más de los compuestos de la presente solicitud anterior como principio activo en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Durante la preparación de la composición de la presente solicitud, el principio activo se mezcla típicamente con un excipiente, se diluye con un excipiente o se encierra dentro de dicho vehículo en forma de, por ejemplo, una

cápsula, sobrecito, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como un diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como un vehículo, portador o medio para un principio activo. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas para chupar, sobres, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (un sólido o disuelto en un medio líquido); pomadas que contienen, por ejemplo, hasta el 10 % en peso de un compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábica, fosfato cálcico, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato cálcico, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metil celulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes de lubricación tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y agentes de suspensión; agentes conservantes tales como metilbenzoato e hidroxilpropil benzoato; agentes edulcorantes; y agentes aromatizantes. Las composiciones de la presente solicitud pueden formularse empleando procedimientos conocidos en la técnica, para proporcionar la liberación rápida, sostenida o retardada del principio activo después de su administración al paciente.

Las composiciones pueden formularse en una forma de dosificación unitaria, conteniendo cada dosificación aproximadamente 5~1000 mg, de forma más típica aproximadamente 100~500 mg, del principio activo. La expresión "forma de dosificación unitaria" se refiere a la unidad físicamente discreta adecuada como dosificación unitaria para pacientes humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada del material activo calculada para poder producir el efecto terapéutico deseado, y mezclada con un excipiente farmacéutico adecuado.

El compuesto activo puede ser eficaz en un amplio intervalo de dosificación y generalmente se administra en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad del compuesto realmente administrada se determinará habitualmente por un médico, según las circunstancias relevantes, incluyendo la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

Para preparar una composición sólida tales como comprimidos, el principio activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente solicitud. Cuando estas composiciones de preformulación se denominan homogéneas, significa que el principio activo se dispersa típicamente de manera uniforme en toda la composición, de modo que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitaria igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida se subdivide después en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen, por ejemplo, aproximadamente 0,1~1000 mg del principio activo de la presente solicitud.

Los comprimidos o píldoras de la presente solicitud pueden recubrirse o combinarse de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o la píldora puede comprender un componente de dosificación interna y uno de dosificación externa, estando este último en forma de envuelta sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir a la disgregación en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase en su liberación. Puede usarse una diversidad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, incluyendo tales materiales varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas para administración oral o por inyección, en las cuales pueden incorporarse los compuestos y composiciones de la presente solicitud, incluyen soluciones acuosas, jarabes aromatizados adecuadamente, suspensiones acuosas u oleaginosas y emulsión con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones disueltas en disolventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. La composición líquida o sólida puede contener un excipiente farmacéuticamente aceptable adecuado como se describe anteriormente. En algunas realizaciones, las composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para un efecto local o sistémico. Las composiciones pueden nebulizarse mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden respirarse directamente desde el dispositivo de nebulización o el dispositivo de nebulización puede unirse a una máscara facial, o una máquina de respiración de presión positiva en tienda o intermitente. Las composiciones en solución, suspensión o polvo pueden administrarse por vía oral o nasal a partir de dispositivos que administran la formulación de una manera apropiada.

La cantidad del compuesto o la composición administrada a un paciente variará dependiendo de lo que se esté administrando, del fin de la administración, tales como profilaxis o terapia, del estado del paciente, de la forma de administración y similares. En la aplicación terapéutica, la composición puede administrarse a un paciente que ya padece una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. La dosis eficaz dependerá de la condición de la enfermedad que se esté tratando,

así como del juicio del médico tratante, dependiendo de factores tales como la gravedad de la enfermedad, la edad, el peso y el estado general del paciente, y similares.

5 Las composiciones administradas a un paciente pueden estar en forma de composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones pueden esterilizarse mediante técnicas de esterilización convencionales o pueden esterilizarse por filtración. Las soluciones acuosas pueden envasarse para su uso tal cual, o liofilizarse, mezclándose la preparación liofilizada con un vehículo acuoso estéril antes de la administración. El pH de las preparaciones de compuestos será normalmente 3~11, más preferentemente 5~9 y lo más preferentemente 7~8. Se entenderá que el uso de algunos de los excipientes, vehículos o estabilizantes anteriores dará como resultado la formación de sales farmacéuticas.

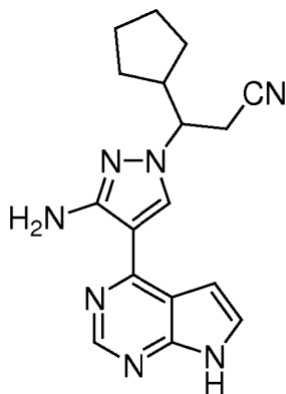
15 La dosis terapéutica de los compuestos de la presente solicitud puede determinarse de acuerdo con, por ejemplo, el uso particular para el que se realiza el tratamiento, la forma de administración del compuesto, la salud y la condición del paciente, y el juicio del médico que prescribe. La proporción o concentración de un compuesto de la presente solicitud en una composición farmacéutica puede variar dependiendo de varios factores que incluyen dosificación, características químicas (por ejemplo, hidrofobicidad) y la vía de administración. Por ejemplo, el compuesto de la presente solicitud puede proporcionarse en una solución acuosa de tampón fisiológico que contiene aproximadamente el 0,1~10 % p/v del compuesto para administración parenteral. Algunos intervalos de dosis típicos son de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal por día. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. Es probable que la dosificación dependa de variables tales como el tipo y grado de progresión de la enfermedad o afección, del estado de salud general del paciente en particular, de la efectividad biológica relativa del compuesto seleccionado, de la formulación del excipiente y de su vía de administración. Las dosis eficaces pueden obtenerse extrapolando a partir de las curvas dosis-respuesta obtenidas de sistemas de ensayo *in vitro* o de modelos animales.

25

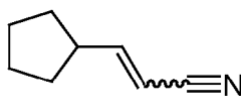
Ejemplos

La presente invención se describirá con más detalle mediante ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se proporcionan con fines ilustrativos y no pretenden limitar la presente invención de ninguna manera. Una persona experta en la materia reconocerá fácilmente que una variedad de parámetros no críticos se pueden cambiar o modificar para obtener sustancialmente los mismos resultados. Se encuentra que los compuestos de los siguientes ejemplos son inhibidores de JAK de acuerdo con una o más pruebas en el presente documento.

35 **Ejemplo 1:** 3-[3-amino-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo



Etapa A: 3-ciclopentilacrilonitrilo



40

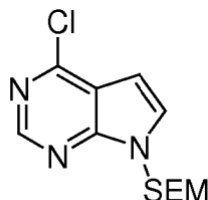
45 A una solución de *tert*-butóxido potásico 1,0 M (28,0 g, 250 mmol, 1,2 equiv.) en tetrahidrofurano recientemente destilado se le añadió gota a gota una solución de cianometilfosfonato de dietilo (44,3 g, 250,0 mmol, 1,2 equiv.) en tetrahidrofurano, en agitación en un baño de hielo. El baño de hielo se retiró y los reactivos se agitaron durante 0,5 h a temperatura ambiente. Después, se añadió gota a gota ciclopentanocarbaldéhidó (20,0 g, 204 mmol, 1,0 equiv.) en enfriamiento de un baño de hielo. Después de completarse la adición, los reactivos se agitaron durante una noche a temperatura ambiente, después, la reacción se interrumpió añadiendo agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo dos veces. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 3-

ciclopentilacrilonitrilo (22,3 g, rendimiento del 91 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,69 (dd, *J* = 18,8 Hz, *J* = 10,4 Hz, 0,5H, *trans*-olefinas), 6,37 (t, *J* = 10,8 Hz, 0,5H, *cis*-olefinas), 5,29 (d, *J* = 17,6 Hz, 0,5H, *trans*-olefinas), 5,20 (d, *J* = 10,8 Hz, 0,5H, *cis*-olefinas), 3,06-2,99 (m, 0,5H, *cis*-producto), 2,62-2,56 (m, 0,5H, *trans*-producto), 2,04-1,82 (m, 2H), 1,74-1,59 (m, 4H), 1,42-1,26 (m, 2H).

5

Etapas B: 4-cloro-7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



10 A una solución de 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (20,0 g, 130,4 mmol, 1,0 equiv.) en DMF seca se le añadió NaH (6,6 g, contenido al 57 %, 156,8 mmol, 1,2 equiv.), en agitación en un baño de hielo. Después de que se agitaran los reactivos durante 1 h a temperatura ambiente, se añadió gota a gota SEMC1 (26,1 g, 156,5 mmol, 1,2 equiv.) en enfriamiento de un baño de hielo. Después de completarse la adición, los reactivos se agitaron durante 1 h en un baño de hielo, después la reacción se interrumpió añadiendo agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 4-cloro-7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (33,43 g, rendimiento del 90,4 %).

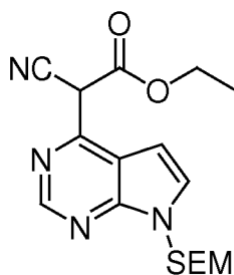
15

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,67 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,53 (dd, *J* = 9,2 Hz, *J* = 8,0 Hz, 2H), 0,91 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 0,00 (s, 9H).

20

mm/z = 284 [M+1]⁺.

Etapas C: 2-ciano-2-(7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)acetato de etilo



25

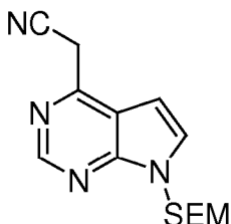
A una mezcla de cianoacetato de etilo (40,1 g, 354,0 mmol, 3,0 equiv.) y carbonato potásico (33,0 g, 238 mmol, 2,0 equiv.) se le añadió 4-cloro-7-([2-(trimetilsilil)etoxi] metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (33,5 g, 118 mmol, 1,0 equiv.) en agitación a temperatura ambiente. Los reactivos se calentaron a 60 °C y se hicieron reaccionar durante 0,5 h, después se calentó a 130 °C y se hizo reaccionar durante 1,0 h. Después de que la mezcla resultante se enfriase a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió añadiendo agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 2-ciano-2-(7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)acetato de etilo (30,6 g, rendimiento del 72 %).

30

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 13,87 (s a, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,30 (dd, *J* = 14,4 Hz, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,5 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 1,37 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,92 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 0,00 (s, 9H). m/z = 361 [M+1]⁺.

35

Etapas D: 2-(7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il) acetonitrilo



40

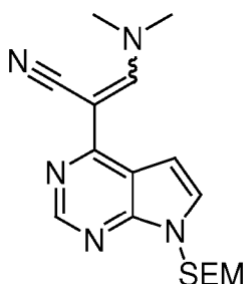
A 2-ciano-2-(7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)acetato de etilo (30,6 g, 84,9 mmol, 1,0 equiv.)

en un disolvente mezcla de DMSO y agua se le añadió cloruro sódico (49,7 g, 849,0 mmol, 10,0 equiv.) en agitación a temperatura ambiente. El líquido de reacción se protegió con gas nitrógeno para reaccionar durante 5 días a 150 °C. Después de que se enfriase el líquido de reacción a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió añadiendo agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 2-(7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)acetonitrilo (18,4 g, rendimiento del 75 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDC13) δ 8,87 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,53 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 0,92 (t, 8,4 Hz, 2H), 0,01 (s, 9H).

m/z = 289 [M+1]⁺.

Etapas E: 3-(dimetilamino)-2-(7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)acrilonitrilo

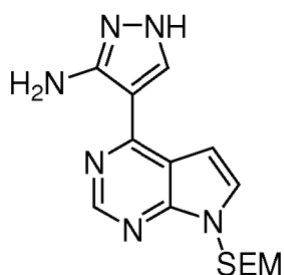


A un tubo cerrado herméticamente que contenía una solución de DMF se le añadieron 2-(7-([2-(trimetilsilil) etoxi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)acetonitrilo (5,3 g, 18,38 mmol, 1,0 equiv.) y DMF-DMA (6,57 g, 55,14 mmol, 3,0 equiv.). El líquido de reacción se agitó durante una noche a 140 °C. Después de que se enfriase el líquido reacción a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió añadiendo agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 3-(dimetilamino)-2-(7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)acrilonitrilo (3,35 g, rendimiento del 53 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDC13): δ 8,61 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,66 (s, 2H), 3,58 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,38 (s a, 6H), 1,04 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 0,00 (s, 9H).

m/z = 344 [M+1]⁺.

Etapas F: 4-(7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-3-amino-1H-pirazol



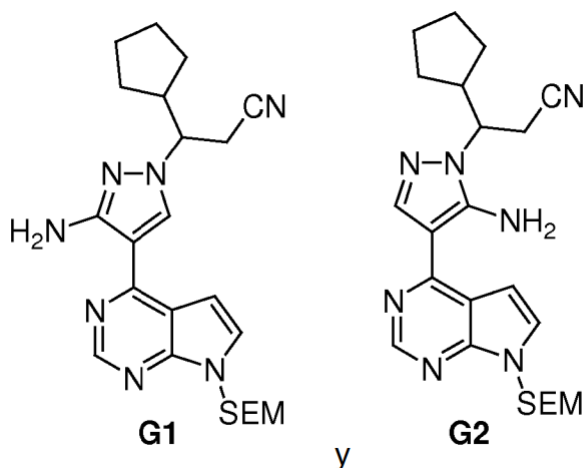
A una solución de 3-(dimetilamino)-2-(7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)acrilonitrilo (1,2 g, 3,5 mmol, 1,0 equiv.) en etanol, se le añadió hidrato de hidrazina (85 %, 2,1 g, 35,6 mmol, 10,0 equiv.) en agitación a temperatura ambiente. El líquido de reacción se protegió con gas nitrógeno y se agitó durante una noche a 90 °C. Después de que se enfriase el líquido de reacción a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió añadiendo agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 4-(7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-3-amino-1H-pirrol (456 mg, rendimiento del 40 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,20 (s a, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,30 (s a, 1H), 7,71 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,66 (s a, 2H), 5,70 (s, 2H), 3,62 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 0,93 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 0,00 (s, 9H).

m/z = 331 [M+1]⁺.

Etapas G: 3-[3-amino-4-(7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo

3-[5-amino-4-(7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo



5 A una solución de 4-(7-{{2-(trimetilsilil)etoxi}metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-3-amino-1H-pirazol (5,6 g, 16,95 mmol, 1,0 equiv.) en acetonitrilo se le añadió 3-ciclopentilacrilonitrilo (5,176 g, 42,71 mmol, 2,52 equiv.) en agitación a temperatura ambiente, y después se añadió DBU (5,42 g, 35,60 mmol, 2,1 equiv.). El líquido de reacción se protegió con gas nitrógeno y se agitó durante una noche a 70 °C. Después de que se enfriase el líquido de reacción a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió añadiendo agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 3-[3-amino-4-(7-{{2-(trimetilsilil) etoxi} metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo (4,49 g, rendimiento del 59 %) y 3-[5-amino-4-(7-{{2-(trimetilsilil)etoxi} metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo (1,60 g, rendimiento del 21 %).

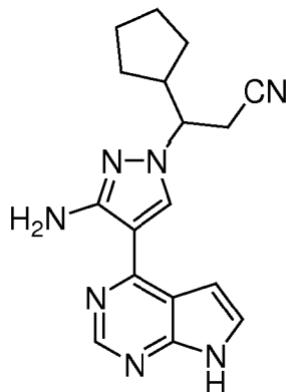
15 **G1:** RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,79 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,34 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,66 (s a, 4H), 4,00 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 3,53 (t, J = 8 Hz, 2H), 3,08 (dd, J = 16,8 Hz, J = 8,4 Hz, 1H), 2,89 (dd, J = 16,8 Hz, J = 3,6 Hz, 1H), 2,53 (s, 1H), 1,95-1,93 (m, 1H), 1,74-1,57 (m, 5H), 1,28-1,22 (m, 2H), 0,92 (dd, J = 14 Hz, J = 8,4 Hz, 2H), 0,00 (s, 9H).

m/z = 452 [M+1]⁺.

20 **G2:** RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,74 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,33 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,12 (s a, 2H), 5,30 (s, 2H), 4,12-4,07 (m, 1H), 3,53 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 3,14 (dd, J = 16,8 Hz, J = 9,6 Hz, 1H), 2,90 (dd, J = 16,8 Hz, J = 4,0 Hz, 1H), 2,60-2,57 (m, 1H), 1,94-1,91 (m, 1H), 1,74-1,54 (m, 5H), 1,34-1,22 (m, 2H), 0,92 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 0,00 (s, 9H).

m/z = 452 [M+1]⁺.

25 Etapa H: 3-[3-amino-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-y1)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo

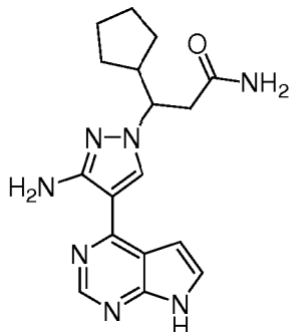


30 A una solución de 3-[3-amino-4-(7-{{2-(trimetilsilil)etoxi}metil}-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo (3,395 g, 7,52 mmol, 1,0 equiv.) en diclorometano, se le añadió ácido trifluoroacético (20 ml) en agitación en un baño de hielo. El líquido de reacción se protegió con gas nitrógeno y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El líquido de reacción se concentró al vacío, y el residuo se disolvió en diclorometano y se concentró al vacío dos veces. El concentrado se disolvió en metanol y se añadió (2 ml), después la mezcla resultante se agitó durante una noche. La mezcla resultante se concentró al vacío, se diluyó con agua y acetato de etilo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 3-

[3-amino-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo (1,94 g, rendimiento del 80,0 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,45 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,33 (dd, J = 3,9 Hz, 2,4 Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 3,9 Hz, 2,4 Hz, 1H), 5,69 (s a, 2H), 3,98-4,03 (m, 1H), 3,08 (dd, J = 16,8 Hz, 8,4 Hz, 1H), 2,88 (dd, J = 16,8 Hz, 3,6 Hz, 1H), 2,49-2,59 (m, 1H), 1,89-1,96 (m, 1H), 1,56-1,74 (m, 4H), 1,21-1,29 (m, 3H).

5 m/z = 322 [M+1]⁺.

Ejemplo de referencia 2: 3-[3-amino-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanamida

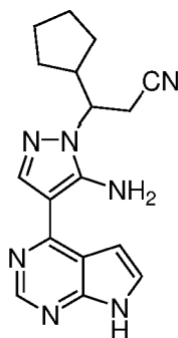


10 El compuesto del Ejemplo 2 (0,45 g, rendimiento del 18 %) se obtuvo de la separación por cromatografía en columna sobre gel de sílice en la etapa H del Ejemplo 1.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,93 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,45-7,47 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,88-6,89 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,09 (s, 2H), 4,30-4,37 (m, 1H), 2,79 (dd, J = 15,2 Hz, 9,6 Hz, 1H), 2,54 (dd, J = 15,2 Hz, 4,0 Hz, 1H), 2,22-2,31 (m, 1H), 1,69-1,79 (m, 1H), 1,37-1,62 (m, 4H), 1,19-1,32 (m, 3H).

15 m/z = 340 [M+1]⁺.

Ejemplo de referencia 3: 3-[5-amino-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo

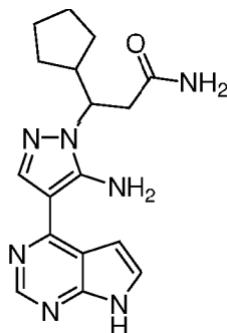


20 Se preparó 3-[5-amino-4-(7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo (130 mg, 0,289 mmol) mediante la etapa G del Ejemplo 1, y se preparó el compuesto del Ejemplo 3 (14 mg, rendimiento del 15,1 %) de acuerdo con la etapa H del Ejemplo 1.

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,51-10,61 (s a, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,33-7,35 (m, 1H), 6,80-6,81 (m, 1H), 6,01-6,35 (s a, 2H), 4,11-4,17 (m, 1H), 3,17 (dd, 16,8 Hz, J = 9,6 Hz, 1H), 2,92 (dd, J = 16,8 Hz, J = 4,0 Hz, 1H), 2,56-2,64 (m, 1H), 1,90-1,98 (m, 1H), 1,53-1,75 (m, 4H), 1,25-1,35 (m, 3H).

m/z = 322 [M+1]⁺.

30 Ejemplo de referencia 4: 3-[5-amino-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanamida

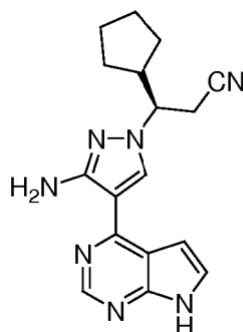


Se preparó 3-[5-amino-4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo (130 mg, 0,289 mmol) mediante la etapa G del Ejemplo 1, y se preparó el compuesto del Ejemplo 4 (65 mg, rendimiento del 70 %) de acuerdo con la etapa H del Ejemplo 1.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11,94 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,46 (t, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,92-6,94 (s, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,87 (s, 1H), 4,43-4,48 (m, 1H), 2,86 (dd, *J* = 15,2 Hz, 10,0 Hz, 1H), 2,65 (dd, *J* = 15,2 Hz, 3,6 Hz, 1H), 2,35-2,44 (m, 1H), 1,80-1,89 (m, 1H), 1,45-1,73 (m, 4H), 1,23-1,39 (m, 3H).

m/z = 340 [M+1]⁺.

Ejemplo 5: (3R)-3-[3-amino-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] - 3-ciclopentilpropanonitrilo

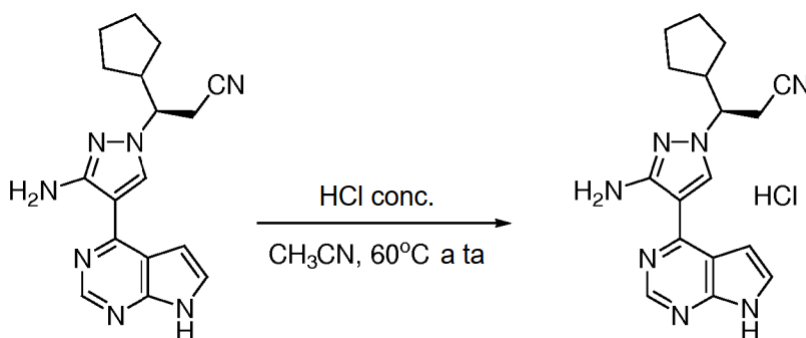


3-[3-amino-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo, obtenido a partir de la etapa H del Ejemplo 1, se separó por HPLC preparativa (columna OJ-H, isopropanol al 20 %/n-hexano, 25 °C de temperatura de la columna, caudal 1,0 ml/min, tiempo de retención 20,30 min) para dar un compuesto de configuración (*R*).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,37 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,32 (dd, *J* = 3,9 Hz, 2,4 Hz, 1H), 6,68 (dd, *J* = 3,9 Hz, 2,4 Hz, 1H), 5,69 (s a, 2H), 3,99-4,03 (m, 1H), 3,08 (dd, *J* = 16,8 Hz, 8,8 Hz, 1H), 2,89 (dd, *J* = 16,8 Hz, 3,6 Hz, 1H), 2,52-2,58 (m, 1H), 1,90-1,98 (m, 1H), 1,58-1,77 (m, 4H), 1,23-1,33 (m, 3H).

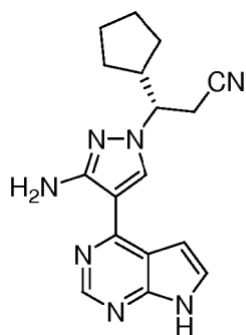
m/z = 322 [M+1]⁺.

clorhidrato de (3R)-3-[3-amino-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo



A una solución de (3R)-3-[3-amino-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo (2,0 g, 6,223 mmol, 1,0equiv.) en acetonitrilo se le añadió gota a gota ácido clorhídrico concentrado (12 M, 0,52 ml, 6,223 mmol, 1,0 equiv.) a temperatura ambiente. El líquido de reacción se agitó durante 1 h a 60 °C, hasta que la solución se volvió transparente. La solución se agitó y se enfrió a temperatura ambiente para precipitar los sólidos. La mezcla resultante se concentró a presión reducida, se añadió diclorometano y la mezcla resultante se concentró dos veces para dar el producto en bruto (2,3 g) en forma de un sólido de color amarillo oscuro. Al producto en bruto se le añadió acetato de etilo (12 ml). La mezcla se calentó a 60 °C y se agitó durante 1 h, después se enfrió a temperatura ambiente con agitación. Los sólidos floculantes de color amarillo claro se filtraron, se lavaron con acetato de etilo y se bombearon hasta sequedad para dar un sólido de color amarillo claro (2,2 g, rendimiento del 99,6 %, pureza del 99,82 %, valor del ee de más del 99,0 %).

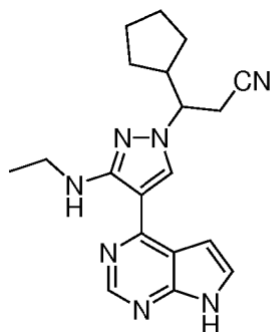
Ejemplo 6: (3S)-3-[3-amino-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] - 3-ciclopentilpropanonitrilo



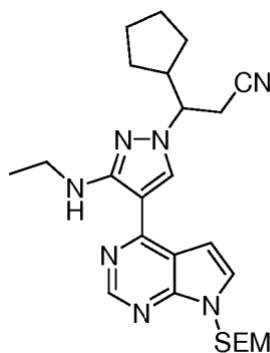
3-[3-amino-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo, obtenido a partir de la etapa H del Ejemplo 1, se separó por HPLC preparativa (columna OJ-H, isopropanol al 20 %/n-hexano, 25 °C de temperatura

de la columna, caudal 1,0 ml/min, tiempo de retención 17,20 min) para dar un compuesto de la configuración (S).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,23 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,32 (dd, J = 3,9 Hz, 2,4 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 3,9 Hz, 2,4Hz, 1H), 5,69 (s a, 2H), 3,98-4,03 (m, 1H), 3,08 (dd, J = 16,8 Hz, 8,8 Hz, 1H), 2,89 (dd, J = 17,2 Hz, 3,6 Hz, 1H), 2,52-2,58 (m, 1H), 1,90-1,95 (m, 1H), 1,58-1,74 (m, 4H), 1,22-1,33 (m, 3H).
 m/z = 322 [M+1]⁺.

Ejemplo 7: 3-[3-etilamino-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] - 3-ciclopentilpropanonitrilo



Etapa A: 3-[3-etilamino-4-(7-{ [2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo

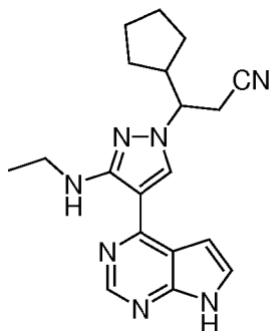


A una solución de 3-[3-amino-4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo (500 mg, 1,11 mmol, 1,0 equiv., preparado mediante la etapa G del Ejemplo 1) y carbonato potásico (460 mg, 3,33 mmol, 3,0 equiv.) en DMF se le añadió yodoetano (347 mg, 2,22 mmol, 2,0 equiv.) a temperatura ambiente. El líquido de reacción se protegió con gas nitrógeno y se agitó durante una noche a 70 °C. La mezcla resultante se diluyó con agua y acetato de etilo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 3-[3-etilamino-4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo (116 mg, rendimiento del 22,6 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,77 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,32 (d, J = 3,6, 1H), 7,01-7,17 (s a, 1H), 6,67 (d, J = 4,0, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,07-4,01 (m, 1H), 3,55-3,51 (m, 2H), 3,46-3,41 (m, 2H), 3,10 (dd, J = 16,8 Hz, J = 8, 1H), 2,91 (dd, J = 17,2 Hz, J = 4, 1H), 2,62-2,60 (m, 1H), 1,96-1,93 (m, 1H), 1,74-1,55 (m, 7H), 1,35-1,22 (m, 3H), 0,91 (t, J = 8,0, 2H), 0,00 (s, 9H).

m/z = 480 [M+1]⁺.

Etapla B: 3-[3-etilamino-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo

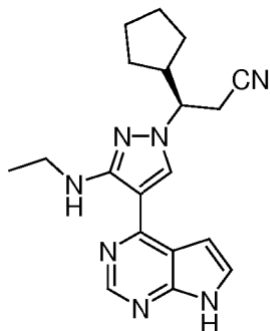


5

El compuesto del Ejemplo 7 se preparó de acuerdo con la etapa H del Ejemplo 1, excepto que 3-[3-amino-4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo se reemplazó con 3-[3-etilamino-4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,47 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,29-7,30 (m, 1H), 7,01-7,17 (s a, 1H), 6,66-6,68 (m, 1H), 4,03-4,08 (m, 1H), 3,44 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,11 (dd, J = 16,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 2,92 (dd, J = 16,8 Hz, 3,6 Hz, 1H), 2,58-2,64 (m, 1H), 1,91-1,99 (m, 1H), 1,59-1,78 (m, 4H), 1,34 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,27-1,32 (m, 3H).
m/z = 350 [M+1]⁺.

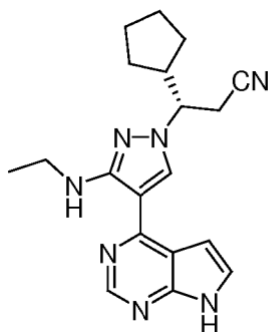
15 Ejemplo 7A: (R)-3-[3-etilamino-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo



20 3-[3-etilamino-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo, obtenido a partir del Ejemplo 7, se separó por HPLC preparativa (columna OD-H, etanol absoluto al 5 %/n-hexano, 30 °C de temperatura de la columna, caudal 1,0 ml/min, tiempo de retención 35,32 min) para dar un compuesto de configuración (R).

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,47 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,29-7,30 (m, 1H), 7,03-7,17 (s a, 1H), 6,65-6,67 (m, 1H), 4,04-4,08 (m, 1H), 3,44 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,11 (dd, J = 16,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 2,92 (dd, J = 16,8 Hz, 3,6 Hz, 1H), 2,58-2,64 (m, 1H), 1,91-1,98 (m, 1H), 1,59-1,78 (m, 4H), 1,34 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,27-1,32 (m, 3H).
m/z = 350 [M+1]⁺.

Ejemplo 7B: (S)-3-[3-etilamino-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo



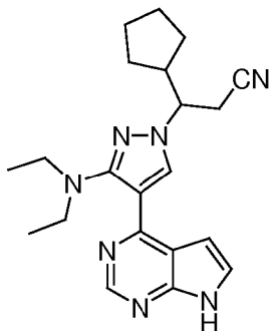
30

3-[3-etilamino-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo, obtenido a partir del

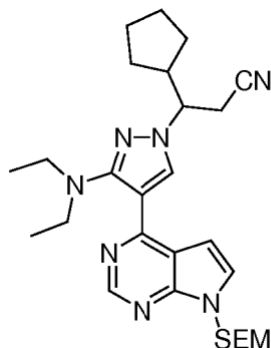
Ejemplo 7, se separó por HPLC preparativa (columna OD-H, etanol absoluto al 5 %/n-hexano, 30 °C de temperatura de la columna, caudal 1,0 ml/min, tiempo de retención 32,13 min) para dar un compuesto de la configuración (S).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,46 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,29-7,30 (m, 1H), 7,02-7,17 (s a, 1H), 6,65-6,67 (m, 1H), 4,03-4,08 (m, 1H), 3,44 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,11 (dd, J = 16,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 2,92 (dd, J = 16,8 Hz, 3,6 Hz, 1H), 2,58-2,63 (m, 1H), 1,91-1,99 (m, 1H), 1,59-1,77 (m, 4H), 1,34 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,27-1,32 (m, 3H).
m/z = 350 [M+1]⁺.

Ejemplo 8: 3-ciclopentil-3-[3-(dietilamino)-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propionitrilo



Etapa A: 3-ciclopentil-3-[3-(dietilamino)-4-(7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propionitrilo

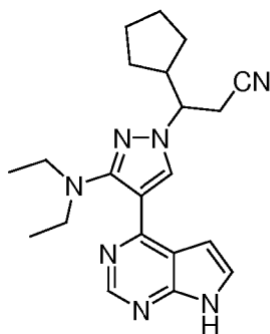


A una solución de 3-[3-amino-4-(7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo (500 mg, 1,11 mmol, 1,0 equiv., preparado a partir de la etapa G del Ejemplo 1) y carbonato potásico (460 mg, 3,33 mmol, 3,0 equiv.) en DMF se le añadió yodoetano (347 mg, 2,22 mmol, 2,0 equiv.) a temperatura ambiente. El líquido de reacción se protegió con gas nitrógeno y se agitó durante una noche a 70 °C. La mezcla resultante se diluyó con agua y acetato de etilo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 3-[3-etilamino-4-(7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo (2 mg, rendimiento del 0,4 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,90 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,72 (s, 2H), 4,13-4,09 (m, 1H), 3,62 (t, J = 8,0, 2H), 3,25-3,18 (m, 4H), 3,14 (dd, J = 16,8 Hz, J = 8,0 Hz, 1H), 2,91 (dd, J = 16,8 Hz, J = 4,0 Hz, 1H), 2,70-2,53 (m, 1H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,82-1,51 (m, 4H), 1,43-1,31 (m, 3H), 1,17-1,11 (m, 6H), 1,04-0,90 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

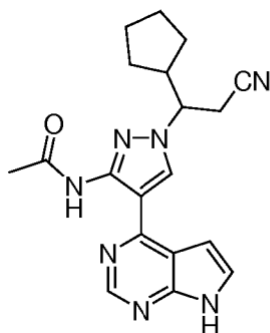
m/z = 508 [M+1]⁺.

Etapa B: 3-ciclopentil-3-[3-(dietilamino)-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propionitrilo



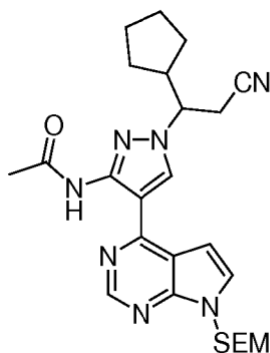
5 El compuesto del Ejemplo 8 se preparó de acuerdo con la etapa H del Ejemplo 1, excepto que 3-[3-amino-4-(7-{ [2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo se reemplazó con 3-[3-(dietilamino)-4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxilmetil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo. $m/z = 378 [M+1]^+$.

Ejemplo 9: N-[1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il) -1H-pirazol-3-il]acetamida



10

Etapa A: N-[1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil} -7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-il]acetamida

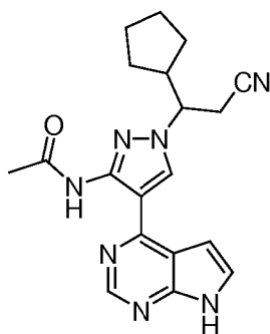


15

A una solución de 3-[3-amino-4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo (100 mg, 0,221 mmol, 1,0 equiv., preparado a partir de la etapa G del Ejemplo 1) en diclorometano se le añadió gota a gota cloruro de acetilo (17,4 mg, 0,211 mmol, 1,0 equiv.) a 0 °C. El líquido de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción, la mezcla resultante se diluyó con agua y acetato de etilo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar N-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-il]acetamida (90 mg, rendimiento del 83 %).

20

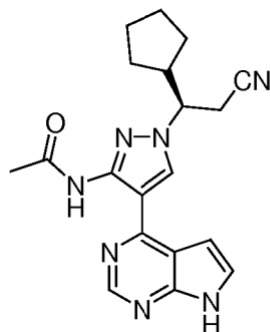
25 Etapa B: N-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-il)acetamida



El compuesto del Ejemplo 9 se preparó de acuerdo con la etapa H del Ejemplo 1, excepto que 3-[3-amino-4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo se reemplazó con N-[1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-il]acetamida.
 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11,51-11,61 (s a, 1H), 10,21-10,41 (s a, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,41 (dd, *J* = 3,2 Hz, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,27-4,39 (m, 1H), 3,11 (dd, *J* = 16,8 Hz, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,97-3,01 (m, 1H), 2,43-2,71 (m, 4H), 1,94-2,01 (m, 1H), 1,56-1,79 (m, 4H), 1,25-1,31 (m, 3H).
 m/z = 364 [M+1]⁺.

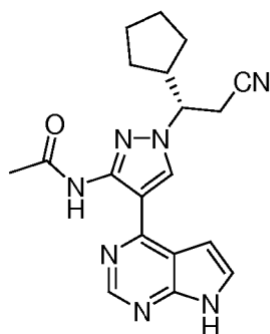
10

Ejemplo 9A: N-[1-((*R*)-2-ciano-1-ciclopentiletil)-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-il]acetamida



15 N-[1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-il]acetamida, obtenida a partir del Ejemplo 9, se separó por HPLC preparativa (columna OJ-H, etanol absoluto al 7 %/n-hexano, 35 °C de temperatura de la columna, caudal 1,0 ml/min, tiempo de retención 60,6 min) para dar un compuesto de configuración (*R*).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11,52-11,61 (s a, 1H), 10,22-10,41 (s a, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,41 (dd, *J* = 3,2 Hz, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,27-4,39 (m, 1H), 3,11 (dd, *J* = 16,8 Hz, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,97-3,02 (m, 1H), 2,41-2,71 (m, 4H), 1,93-2,01 (m, 1H), 1,56-1,78 (m, 4H), 1,24-1,31 (m, 3H).
 20 m/z = 364 [M+1]⁺.

Ejemplo 9B: N-[1-((*S*)-2-ciano-1-ciclopentiletil)-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-il]acetamida



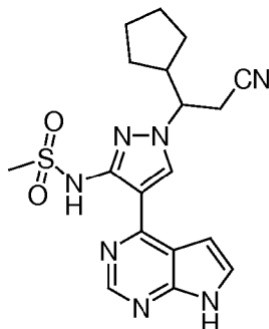
25

N-[1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-il]acetamida, obtenida a partir del Ejemplo 9, se separó por HPLC preparativa (columna OJ-H, etanol absoluto al 7 %/n-hexano, 35 °C de temperatura de la columna, caudal 1,0 ml/min, tiempo de retención 55,5 min) para dar un compuesto de la configuración (*S*).
 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11,52-11,62 (s a, 1H), 10,22-10,41 (s a, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,41 (dd, *J* = 3,2 Hz, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,27-4,40 (m, 1H), 3,11 (dd, *J* = 16,8 Hz, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,98-3,04 (m, 1H), 2,41-

2,72 (m, 4H), 1,94-2,01 (m, 1H), 1,55-1,79 (m, 4H), 1,24-1,33 (m, 3H).
m/z = 364 [M+1]⁺.

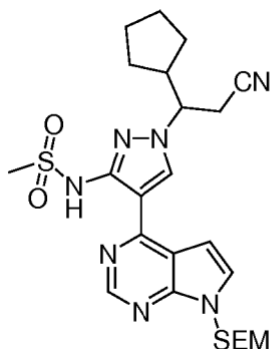
Ejemplo 10: N-[1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-il]metilsulfamida

5



Etapa A: N-[1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-il]metilsulfamida

10



A una solución de 3-[3-amino-4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo (100 mg, 0,221 mmol, 1,0 equiv., preparado a partir de la etapa G del Ejemplo 1) en diclorometano se le añadió gota a gota piridina (30,0 mg, 0,379 mmol, 1,7 equiv.) a 0 °C, y posteriormente, se añadió gota a gota cloruro de metilsulfonilo (25,0 mg, 0,211 mmol, 1,0 equiv.). El líquido de reacción se agitó durante 72 h a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción, la mezcla resultante se diluyó con agua y acetato de etilo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar N-[1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi] metil)-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-il]metilsulfamida (85 mg, rendimiento del 73 %).

15

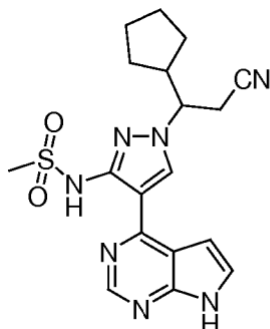
20

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11,20-10,70 (s a, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,21-4,18 (m, 1H), 3,53 (t, J = 8,0, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,16-3,10 (m, 1H), 2,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,62-2,60 (m, 1H), 2,03-1,92 (m, 1H), 1,75-1,58 (m, 4H), 1,32-1,23 (m, 3H), 0,93-0,85 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

25

m/z = 530 [M+1]⁺.

Etapa B: N-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-il)metilsulfamida



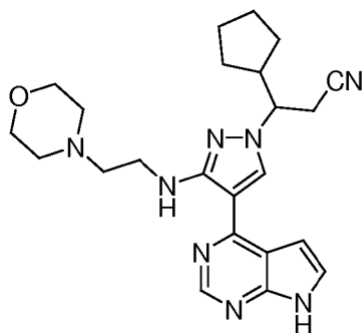
30

El compuesto del Ejemplo 10 se preparó de acuerdo con la etapa H del Ejemplo 1, excepto que 3-[3-amino-4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo se preparó de acuerdo con la etapa G del Ejemplo 1.

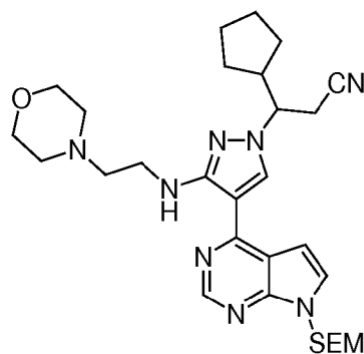
(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo se reemplazó con N-[1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-il]metilsulfamida.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 12,25 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 3,2 Hz, J = 2,4 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 3,6 Hz, J = 1,6 Hz, 1H), 4,40-4,46 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,24 (dd, J = 17,6 Hz, J = 9,2 Hz, 1H), 3,18 (dd, J = 17,6 Hz, J = 4,4 Hz, 1H), 2,40-2,46 (m, 1H), 1,77-1,86 (m, 1H), 1,35-1,63 (m, 7H).
m/z = 400 [M+1]⁺.

Ejemplo 11: 3-ciclopentil-3-[3-(2-morfoliniletilamino)-4-(7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propionitrilo



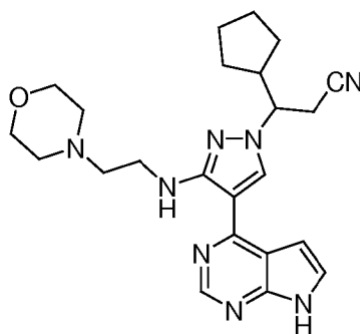
Etapa A: 3-ciclopentil-3-[3-(2-morfoliniletilamino)-4-7-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propionitrilo



A una solución de 3-[3-amino-4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo (100 mg, 0,211 mmol, 1,0 equiv., preparado a partir de la etapa G del Ejemplo 1) en acetonitrilo se le añadieron 4-(2-cloroetil)morfolina (46 mg, 0,243 mmol, 1,1 equiv.), carbonato potásico (91 mg, 0,663 mmol, 3,0 equiv.) y yoduro potásico (4 mg, 0,023 mmol, 0,1 equiv.) a temperatura ambiente. El líquido de reacción se sometió a microondas durante 3 h a 90 °C. La mezcla resultante se diluyó con agua y acetato de etilo, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 3-ciclopentil-3-[3-(2-morfoliniletilamino)-4-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propionitrilo (12 mg, rendimiento del 9,7 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,84 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,68-7,43 (s a, 1H), 7,36 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,71 (s, 2H), 4,12-4,06 (m, 1H), 3,96-3,83 (m, 4H), 3,76-3,65 (m, 2H), 3,63 (t, J = 12,4 Hz, 2H), 3,20-3,14 (m, 1H), 2,98-2,92 (m, 3H), 2,89-2,70 (m, 4H), 2,68-2,62 (m, 1H), 2,01-1,98 (m, 1H), 1,80-1,63 (m, 4H), 1,38-1,30 (m, 3H), 0,99-0,91 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).
m/z = 565 [M+1]⁺.

Etapa B: 3-ciclopentil-3-[3-(2-morfoliniletilamino)-4-(7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propionitrilo

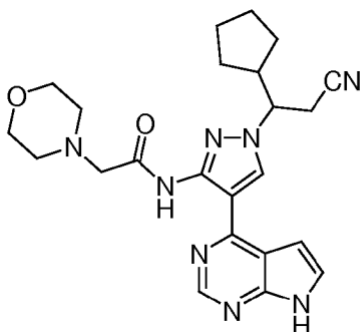


El compuesto del Ejemplo 11 se preparó de acuerdo con la etapa H del Ejemplo 1, excepto que 3-[3-amino-4-(7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo se reemplazó con 3-ciclopentil-3-[3-(2-morfoliniletilamino)-4-7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propionitrilo.

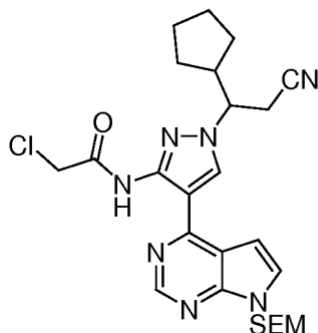
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,98 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,46-7,58 (s a, 1H), 7,34 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,03-4,08 (m, 1H), 3,77-3,90 (m, 4H), 3,56-3,70 (m, 2H), 3,13(dd, J = 16,8 Hz, J = 8,4 Hz, 1H), 2,92 (dd, J = 16,8 Hz, J = 3,6 Hz, 1H), 2,54-2,79 (m, 7H), 1,92-1,99 (m, 1H), 1,59-1,78 (m, 4H), 1,28-1,32 (m, 3H).

m/z = 435 [M+1]⁺.

Ejemplo 12: N-[1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-il]-2-morfolinilacetamida



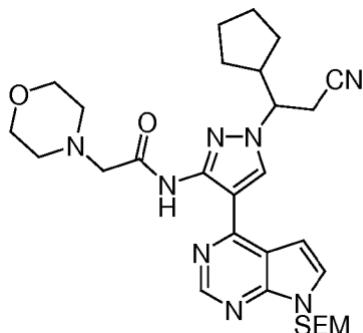
Etapa A: 2-cloro-N-[1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-4-(7-([2-(trimetilsilil)etoxi] metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-il]acetamida



A una solución de 3-[3-amino-4-(7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo (60 mg, 0,13 mmol, 1,0 equiv., preparado a partir de la etapa G del Ejemplo 1) y trietilamina (20 mg, 0,20 mmol, 1,5 equiv.) en THF seco se le añadió cloruro de 2-cloroacetilo (17 mg, 0,15 mmol, 1,1 equiv.) en agitación en un baño de hielo. El líquido de reacción se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua y acetato de etilo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se usó directamente en la siguiente etapa de la reacción.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 12,78 (1H, s), 8,86 (1H, s), 8,25 (1H, s), 7,45 (1H, d, J = 3,6 Hz), 6,76 (1H, d, J = 3,6 Hz), 5,71 (2H, s), 4,30-4,39 (3H, m), 3,57 (2H, t, J = 8,4 Hz), 3,14 (1H, dd, J = 17,2 Hz, 7,2 Hz), 3,03 (1H, dd, J = 17,2 Hz, 3,6 Hz), 2,70-2,80 (1H, m), 1,99-2,06 (1H, m), 1,55-1,80 (4H, m), 1,34-1,38 (3H, m), 0,95 (2H, t, J = 8,4 Hz), -0,02 (9H, s). m/z = 528 [M+1]⁺.

Etapa B: N-[1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-il]-2-morfolinilacetamida



5

El producto en bruto obtenido en la etapa anterior se disolvió en una solución de DMF (5 ml), y se añadieron a la misma morfolina (13 mg, 0,15 mmol, 1,1 equiv.), carbonato potásico (37 mg, 0,27 mmol, 2,2 equiv.) y yoduro sódico (20 mg, 0,13 mmol, 1,0 equiv.). La mezcla se agitó durante una noche a 100 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y acetato de etilo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (97 mg), en forma de un sólido de color amarillo.

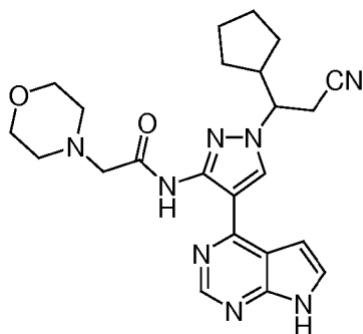
10

RMN ¹H (CDCl₃) δ 12,27 (1H, s), 8,97 (1H, s), 8,21 (1H, s), 7,41 (1H, d, J = 3,6 Hz), 6,73 (1H, d, J = 3,6 Hz), 5,68 (2H, s), 4,30-4,35 (1H, m), 3,84-3,89 (4H, m), 3,57 (2H, t, J = 8,4 Hz), 3,26 (2H, s), 3,10 (1H, dd, J = 17,3 Hz, 6,9 Hz), 3,02 (1H, dd, J = 17,2 Hz, 3,6 Hz), 2,72-2,77 (1H, m), 2,66-2,70 (4H, m), 1,97-2,04 (1H, m), 1,58-1,80 (4H, m), 1,30-1,34 (3H, m), 0,93 (2H, t, J = 8,4 Hz), -0,05 (9H, s).

15

m/z = 579 [M+1]⁺.

20 Etapa C: N-[1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-il]-2-morfolinilacetamida



25

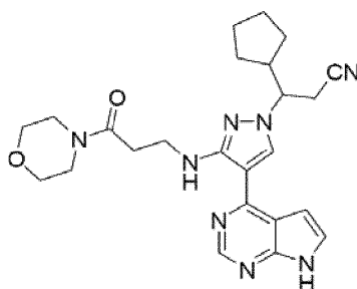
El compuesto obtenido en la etapa anterior se hizo reaccionar de acuerdo con la etapa H del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (40 mg, rendimiento del 67 %), en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 12,27 (1H, s), 9,71 (1H, s), 8,97 (1H, s), 8,24 (1H, s), 7,41 (1H, d, J = 3,2 Hz), 6,74 (1H, d, J = 3,2 Hz), 4,33-4,38 (1H, m), 3,87-3,90 (4H, m), 3,28 (2H, s), 3,11 (1H, dd, J = 17,2 Hz, 6,8 Hz), 3,02 (1H, dd, J = 17,2 Hz, 4,0 Hz), 2,69-2,72 (5H, m), 1,95-2,06 (1H, m), 1,55-1,81 (4H, m), 1,28-1,34 (3H, m).

m/z = 449 [M+1]⁺.

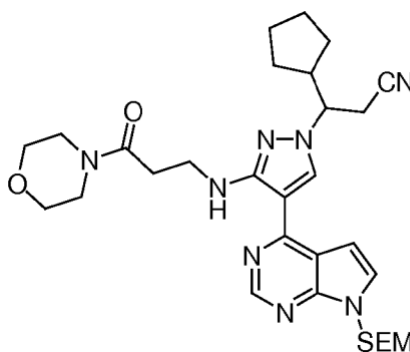
30

Ejemplo 13: 3-ciclopentil-3-[3-(3-morfolinil-3-oxopropilamino)-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propionitrilo



Etapa A: 3-ciclopentil-3-[3-(3-morfolinil-3-oxopropilamino)-4-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il] propionitrilo

5



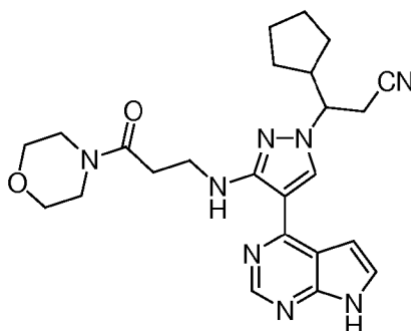
El compuesto se preparó de acuerdo con la etapa A del Ejemplo 11, excepto que 4-(2-cloroetil)morfolina se reemplazó con una cadena lateral de 3-bromo-N-propionilmorfolina.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,76 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,65-7,58 (s, 1H), 7,36 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,02-4,01 (m, 1H), 3,82-3,73 (m, 2H), 3,64-3,59 (m, 4H), 3,55-3,15 (m, 6H), 3,12-3,08 (dd, J = 16,8 Hz, J = 8,8 Hz, 1H), 2,89-2,72 (m, 3H), 2,62-2,52 (m, 1H), 1,94-1,92 (m, 1H), 1,74-1,57 (m, 4H), 1,33-1,24 (m, 3H), 0,93-0,88 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

m/z = 593 [M+1]⁺.

15

Etapa B: 3-ciclopentil-3-[3-(3-morfolinil-3-oxopropilamino)-4-(7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propionitrilo

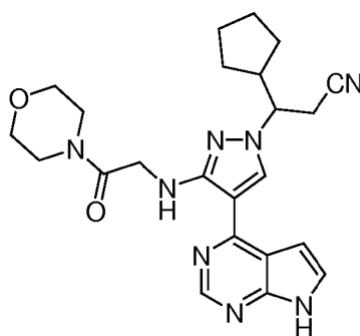


20 El compuesto del Ejemplo 13 se preparó de acuerdo con la etapa H del Ejemplo 1, excepto que 3-[3-amino-4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo se reemplazó con 3-ciclopentil-3-[3-(3-morfolinil-3-oxopropilamino)-4-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propionitrilo.

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,59 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,31 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,01-4,06 (m, 1H), 3,75-3,80 (m, 2H), 3,46-3,66 (m, 8H), 3,12 (dd, J = 16,8 Hz, J = 8,8 Hz, 1H), 2,82-2,91 (m, 2H), 2,71-2,78 (m, 1H), 2,51-2,57 (m, 1H), 1,88-1,96 (m, 1H), 1,54-1,75 (m, 4H), 1,27-1,32 (m, 3H).

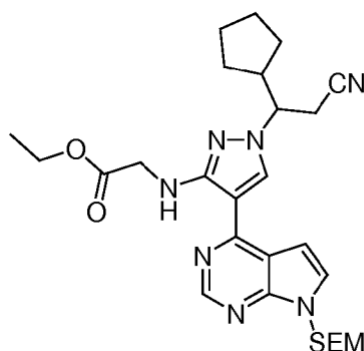
m/z = 463 [M+1]⁺.

30 Ejemplo 14: 3-ciclopentil-3-[3-(2-morfolinil-2-oxoetilamino)-4-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propionitrilo



Etapa A: etil-2-[1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-ilamino]acetato

5

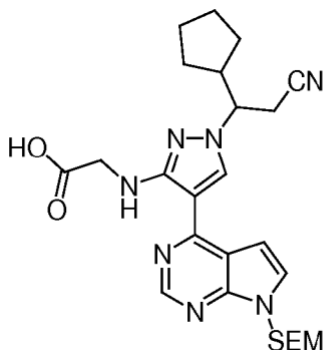


El compuesto se preparó de acuerdo con la etapa A del Ejemplo 11, excepto que 4-(2-cloroetil)morfolina se reemplazó con una cadena lateral de bromoacetato de etilo.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,81 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,33 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,27-4,19 (m, 4H), 4,03-4,01 (m, 1H), 3,53 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 3,10 (dd, J = 16,8 Hz, J = 8,4 Hz, 1H), 2,90 (dd, J = 16,8 Hz, J = 4,0 Hz, 1H), 2,60-2,60 (m, 1H), 1,97-1,90 (m, 1H), 1,72-1,57 (m, 5H), 1,31-1,24 (m, 5H), 0,93-0,89 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 0,00 (s, 9H).
m/z = 538 [M+1]⁺.

15

Etapa B: ácido 2-[1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil] -7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-ilamino]acético



20

A una solución de etil-2-[1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-4-(7-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-ilamino]acetato (223 mg, 0,415 mmol, 1,0 equiv.) en metanol y agua (metanol/agua = 5/1) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (88 mg, 2,08 mmol, 5,0 equiv.) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante una noche. Después de completarse la reacción, el disolvente se retiró al vacío. La mezcla resultante se diluyó con agua, y el pH de la solución se ajustó con ácido clorhídrico diluido 2 N a 1~2, y el producto resultante se filtró para dar ácido 2-[1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-ilamino]acético (170 mg, rendimiento del 81 %).

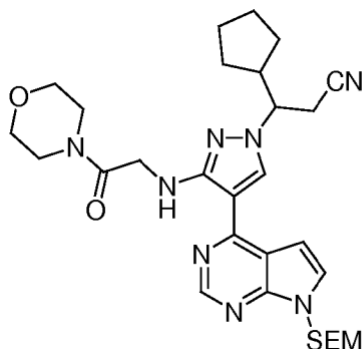
25

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,80 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,37 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,22 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 4,10-4,03 (m, 1H), 3,53 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,06 (dd, J = 8,4 Hz, J = 4,0 Hz, 1H), 2,91 (dd, J = 16,4 Hz, J = 2,8 Hz, 1H), 2,56-2,54 (m, 1H), 1,95-1,91 (m, 1H), 1,72-1,23 (m, 4H), 1,58-1,20 (m, 3H), 0,94-0,89 (m,

30

2H), 0,00 (s, 9H).
m/z = 510 [M+1]⁺.

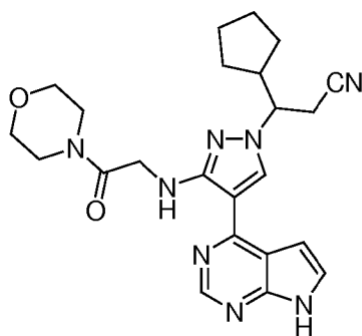
5 Etapa C: 3-ciclopentil-3-[3-(2-morfolinil-2-oxoetilamino)-4-(7-{ [2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] propionitrilo



10 Se disolvieron morfolina (10,3 mg, 0,118 mmol, 1,2equiv.), HATU (27 mg, 0,07 mmol, 0,7 equiv.) y ácido 2-[1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-ilamino]acético (50 mg, 0,098 mmol, 1,0 equiv.) en DMF a temperatura ambiente. El líquido de reacción se agitó y se enfrió a 0 °C, y se añadió a la misma, DIEA (19 mg, 0,147 mmol, 1,5 equiv.). El líquido de reacción se agitó durante una noche. Después de completarse la reacción, la mezcla resultante se diluyó con agua y acetato de etilo y se extrajo con acetato de etilo.
15 La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 3-ciclopentil-3-[3-(2-morfolinil-2-oxoetilamino)-4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propionitrilo (42 mg, rendimiento del 74 %).

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,94 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,38 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,72 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,12-4,06 (m, 1H), 3,93-3,70 (m, 6H), 3,62-3,57 (m, 4H), 3,14 (dd, J = 17,2 Hz, J = 8,0 Hz, 1H), 2,96 (dd, J = 17,2 Hz, J = 7,6 Hz, 1H), 2,63-2,61 (m, 1H), 2,03-1,98 (m, 1H), 1,82-1,63 (m, 4H), 1,38-1,29 (m, 3H), 0,97-0,94 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).
m/z = 579 [M+1]⁺.

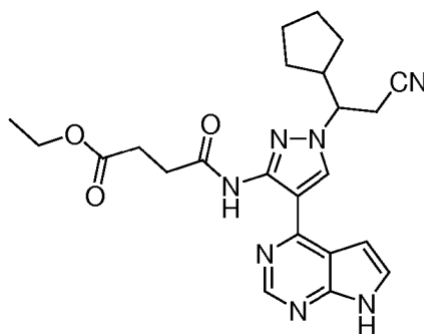
25 Etapa D: 3-ciclopentil-3-[3-(2-morfolinil-2-oxoetilamino)-4-(7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propionitrilo



30 El compuesto del Ejemplo 14 se preparó de acuerdo con la etapa H del Ejemplo 1, excepto que 3-[3-amino-4-(7-{ [2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo se reemplazó con 3-ciclopentil-3-[3-(2-morfolinil-2-oxoetilamino)-4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil} -7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propionitrilo.

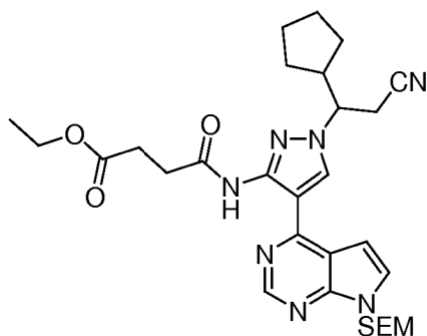
35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,21 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,27 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,02-4,07 (m, 1H), 3,64-3,80 (m, 6H), 3,57-3,61 (m, 2H), 3,09 (dd, J = 16,8 Hz, J = 8,0 Hz, 1H), 2,91 (dd, J = 16,8 Hz, J = 4,0 Hz, 1H), 2,52-2,63 (m, 1H), 1,94-2,07 (m, 1H), 1,55-1,81 (m, 4H), 1,25-1,32 (m, 3H).
m/z = 449 [M+1]⁺.

Ejemplo 15: 4-[1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-4-(7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il) -1H-pirazol-3-ilamino]-4-oxobutanoato de etilo



Etapa A: 4-[1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-4-(7-([2-(trimetilsilil) etoxi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-ilamino]-4-oxobutanoato de etilo

5



A una solución de 3-[3-amino-4-(7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo (250 mg, 0,553 mmol, 1,0 equiv., preparado a partir de la etapa G del Ejemplo 1) y N,N-diisopropiletilamina (86 mg, 0,664 mmol, 1,2 equiv.) en diclorometano (10 ml) se le añadió etil succinil cloruro (109 mg, 0,664 mmol, 1,2 equiv.) en agitación en un baño de hielo. El líquido de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente, y después, se añadieron adicionalmente N,N-diisopropiletilamina (0,2 ml) y etil succinil cloruro (0,1 ml). Después de reaccionar durante una noche, la mezcla resultante se diluyó con agua y acetato de etilo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (237 mg, rendimiento del 74 %).

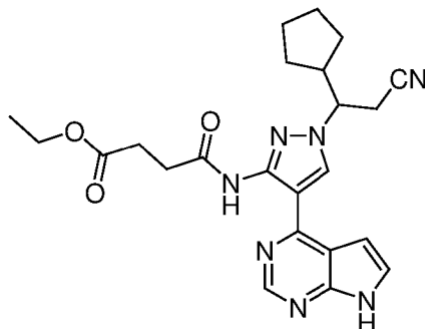
10

15

RMN ¹H (CDCl₃) δ 11,63-11,68 (1H, s a), 8,85 (1H, s), 8,18 (1H, s), 7,41 (1H, d, *J* = 3,6 Hz), 6,72 (1H, d, *J* = 3,6 Hz), 5,68 (2H, s), 4,22-4,36 (1H, m), 4,16 (2H, c, *J* = 7,2 Hz), 3,55 (2H, t, *J* = 8,4 Hz), 3,13 (1H, dd, *J* = 17,2 Hz, 7,6 Hz), 2,99 (1H, dd, *J* = 17,2 Hz, 3,6 Hz), 2,62-2,88 (5H, m), 1,93-2,01 (1H, m), 1,60-1,80 (4H, m), 1,28-1,34 (3H, m), 1,26 (3H, t, *J* = 7,2 Hz), 0,93 (2H, t, *J* = 8,4 Hz), -0,04 (9H, s).
m/z = 580 [M+1]⁺.

20

Etapa B: 4-[1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin -4-il)-1H-pirazol-3-ilamino]-4-oxobutanoato de etilo



25

El compuesto (237 mg, 0,409 mmol, 1 equiv.) obtenido de la etapa anterior se disolvió en acetonitrilo (4 ml) y agua (0,5 ml) y se añadió LiBF₄ (383 mg, 4,09 mmol, 10 equiv.). La mezcla se agitó durante una noche a 90 °C y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió una solución de amoníaco y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. Se añadieron salmuera y acetato de etilo y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica

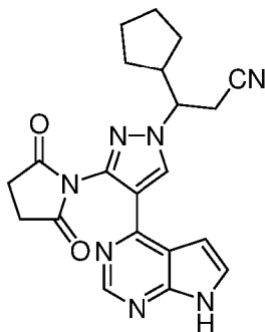
30

combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título.

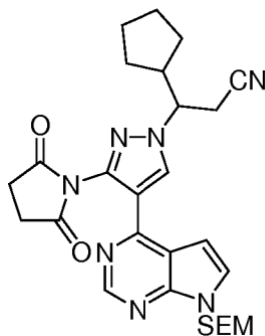
RMN ¹H (CDCl₃) δ 11,65 (1H, s), 9,78 (1H, s), 8,80 (1H, s), 8,23 (1H, s), 7,38 (1H, d, *J* = 3,6 Hz), 6,68 (1H, d, *J* = 3,6 Hz), 4,29-4,36 (1H, m), 4,25 (2H, c, *J* = 7,2 Hz), 3,24 (1H, dd, *J* = 17,2 Hz, 8,0 Hz), 3,04 (1H, dd, *J* = 17,2 Hz, 3,6 Hz), 2,82-2,94 (4H, m), 2,67-2,76 (1H, m), 1,97-2,05 (1H, m), 1,57-1,83 (4H, m), 1,34 (3H, t, *J* = 7,2 Hz), 1,28-1,32 (3H, m).

m/z = 450 [M+1]⁺.

10 Ejemplo de referencia 16: 3-ciclopentil-3-[3-(succinimid-1-il)-4-(7H-pirrol[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propionitrilo



15 Etapa A: 3-ciclopentil-3-[3-(succinimid-1-il)-4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propionitrilo

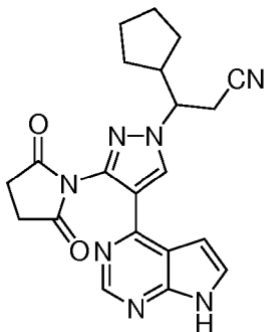


20 Se disolvieron 3-[3-amino-4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo (200 mg, 0,443 mmol, 1,0 equiv., preparado a partir de la etapa G del Ejemplo 1) y anhídrido succínico (88 mg, 0,879 mmol, 2,0 equiv.) en 1,2-dicloroetano (10 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla resultante se concentró al vacío y se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (103 mg, rendimiento del 44 %).

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,70 (1H, s), 8,31 (1H, s), 7,37 (1H, d, *J* = 4,0 Hz), 6,67 (1H, d, *J* = 4,0 Hz), 5,64 (2H, s), 4,26-4,32 (1H, m), 3,50 (2H, t, *J* = 8,4 Hz), 3,08 (1H, dd, *J* = 17,2 Hz, 6,8 Hz), 3,02 (1H, dd, *J* = 17,2 Hz, 4,8 Hz), 2,94 (4H, s), 2,62-2,70 (1H, m), 1,96-2,05 (1H, m), 1,59-1,77 (4H, m), 1,27-1,34 (3H, m), 0,90 (2H, t, *J* = 8,4 Hz), -0,06 (9H, s).

m/z = 534 [M+1]⁺.

30 Etapa B: 3-ciclopentil-3-[3-(succinimid-1-il)-4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propionitrilo

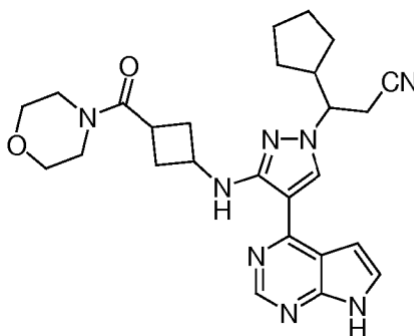


El compuesto (103 mg, 0,193 mmol, 1 equiv.) obtenido de la etapa anterior se disolvió en acetonitrilo (4 ml) y agua (0,5 ml) y se añadió LiBF_4 (181 mg, 1,93 mmol, 10 equiv.). La mezcla se agitó durante una noche a 90 °C y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió una solución de amoníaco y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadieron salmuera y acetato de etilo y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre gel de sílice para dar el compuesto del título.

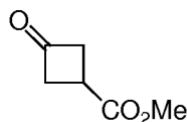
RMN ^1H (CDCl_3) δ 9,41-9,46 (1H, s a), 8,69 (1H, s), 8,34 (1H, s), 7,32 (1H, d, $J = 3,2$ Hz), 6,63 (1H, d, $J = 3,2$ Hz), 4,30-4,35 (1H, m), 3,11 (1H, dd, $J = 17,2$ Hz, 7,2 Hz), 3,04 (1H, dd, $J = 17,2$ Hz, 4,4 Hz), 2,96 (4H, s), 2,61-2,69 (1H, m), 1,95-2,04 (1H, m), 1,56-1,78 (4H, m), 1,28-1,33 (3H, m).

$m/z = 404$ $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 17: 3-[3-(3-morfolin-4-carbonil)ciclobutilamino-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazolil]-3-ciclopentilpropanonitrilo



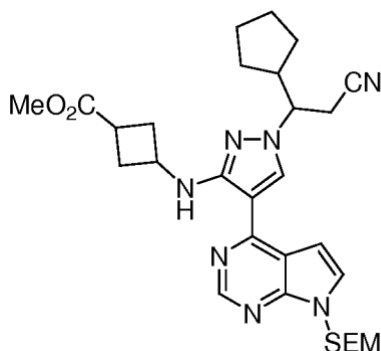
Etapa A: 3-oxociclobutanocarboxilato de metilo



Se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (0,2 ml) a una solución de ácido 3-oxociclobutanocarboxílico (1 g, 8,77 mmol) en metanol y la mezcla se calentó a reflujo a 75 °C. Después de que los materiales de partida reaccionaron completamente, la reacción se interrumpió añadiendo bicarbonato sódico y el disolvente se retiró. El residuo resultante se extrajo para dar 3-oxociclobutanocarboxilato de metilo (1,1 g, rendimiento del 99 %).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,22-3,34 (m, 3H), 3,40-3,47 (m, 2H), 3,78 (s, 3H).

Etapa B: 3-[1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-ilamino]ciclobutanocarboxilato de metilo



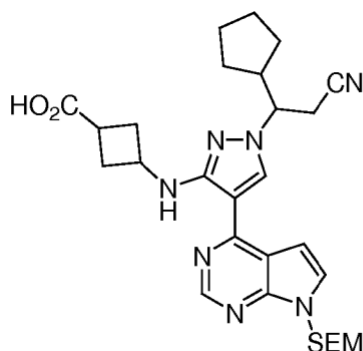
A una solución de 3-[3-amino-4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazo 1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo (410,0 mg, 0,91 mmol, preparado a partir de la etapa G del Ejemplo 1) en 1,2-dicloroetano, se le añadieron 3-oxociclobutanocarboxilato de metilo (117,0 mg, 0,91 mmol), ácido acético (54,6 mg, 0,91 mmol) y cianoborohidruro sódico (80,0 mmg, 1,27 mmol) en un baño de hielo. El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de que los materiales de partida reaccionaran completamente,

la reacción se interrumpió añadiendo cloruro de amonio saturado. La mezcla resultante se lavó con agua y se extrajo con acetato de etilo para dar el compuesto del título (172 mg, rendimiento del 34 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,85 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,36 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,69 (s, 2H), 4,91 (d, 1H), 4,00-4,05 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,55 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 3,00-3,20 (m, 1H), 1,80-2,95 (m, 8H), 1,25-1,80 (m, 7H) 0,91 (t, J = 8,0, 2H), -0,05 (s, 9H).

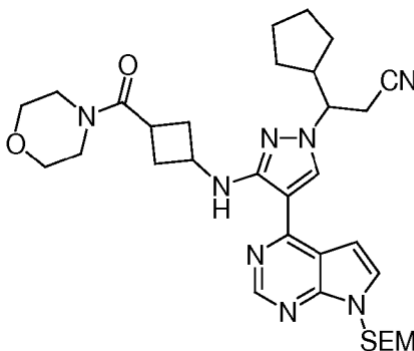
m/z = 564 [M+1]⁺.

Etapa C: ácido 3-[1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-4-(7-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-ilamino]ciclobutanocarboxílico



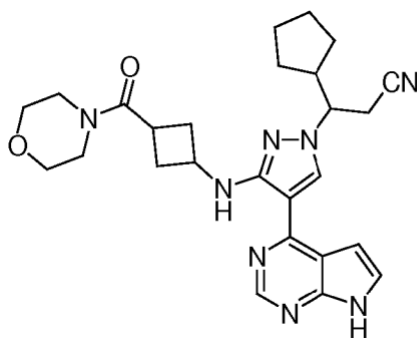
A una solución de 3-[1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-4-(7-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-ilamino]ciclobutanocarboxilato de metilo (84 mg, 0,144 mmol) en metanol se le añadió gota a gota una solución acuosa de monohidrato de hidróxido de litio (30 mmg, 0,72 mmol) en un baño de hielo. La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de que los materiales de partida reaccionaran completamente, el disolvente se retiró. La mezcla resultante se lavó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo: éter de petróleo = 1:1, seguido de metanol) para dar el compuesto del título (29 mg, rendimiento del 37 %).

Etapa C: 3-{3-[3-(morfolin-4-carbonil)ciclobutilamino]-4-(7-{{[2-(trimetilsilil) etoxi]metil}}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazolil]-3-ciclopentilpropanonitrilo



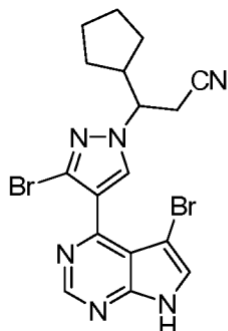
A una solución de ácido 3-[1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-4-(7-{{[2-(trimetilsilil)etoxi] metil}}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-ilamino]ciclobutanocarboxílico (25 mg, 0,0455 mmol) en DMF, se le añadieron secuencialmente morfolina (4,78 mg, 0,0545 mmol) y HBTU (17,3 mg, 0,0455 mmol) en un baño de hielo. La mezcla se agitó durante 5 min, se añadió DIEA (11,8 mg, 0,091 mmol) a la misma y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de que se hiciesen reaccionar completamente los materiales de partida como se controló por TLC, la reacción se interrumpió añadiendo agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo, y se secó sobre sulfato sódico anhidro para dar un producto en bruto que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa D: 3-[3-(3-(morfolin-4-carbonil)ciclobutilamino)-4-(7H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazolil]-3-ciclopentilpropanonitrilo

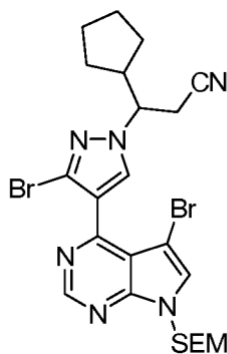


- El producto en bruto obtenido a partir de la etapa C se disolvió en diclorometano, y se añadió al mismo, ácido trifluoroacético (3 ml). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de que el disolvente se retirara, se obtuvo un material oleoso de color amarillo y se disolvió en metanol. Se añadieron a la misma, dos gotas de etilendiamina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de que se hiciesen reaccionar completamente los materiales de partida como se controló por TLC, el disolvente se retiró. La mezcla resultante se lavó con agua y se extrajo con acetato de etilo para dar el compuesto del título (17 mg, rendimiento del 76 % en dos etapas).
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,53 (s a, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,35 (s a, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,24-4,34 (m, 1H), 4,00-4,03 (m, 1H), 3,50-3,65 (m, 6H), 3,40-3,43 (m, 2H), 3,05-3,12 (m, 1H), 2,88-2,92 (m, 2H), 2,37-2,72 (m, 5H), 1,90-1,98 (m, 1H), 1,10-1,80 (m, 7H).
m/z = 489 [M+1]⁺.

- 15 Ejemplo de referencia 18: 3-[3-bromo-4-(5-bromo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo



- 20 Etapa A: 3-[3-bromo-4-(5-bromo-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo



- 25 A una solución de 3-[3-amino-4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo (200 mg, 0,442 mmol, 1,0 equiv., preparado a partir de la etapa G del Ejemplo 1) en acetonitrilo se le añadió bromuro de cobre (198 mg, 0,886 mmol, 2,0 equiv.) a temperatura ambiente. El líquido de reacción se protegió con gas nitrógeno y se agitó durante 0,5 h a 60 °C. Se añadió gota a gota nitrito de *terc*-butilo (68 mg, 0,66 mmol, 1,5 equiv.) al líquido de reacción y la mezcla se agitó durante 3 h a 60 °C. La mezcla resultante se diluyó con agua y acetato de etilo, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se separó por cromatografía en
- 30

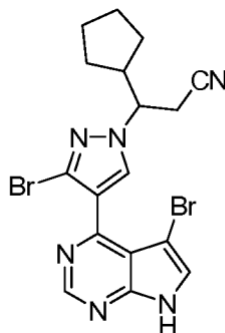
columna sobre gel de sílice para dar 3-[3-bromo-4-(5-bromo-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo (123 mg, rendimiento del 54 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,99 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 5,77 (s, 2H), 4,21-4,19 (dd, J = 2,4 Hz, J = 1,2 Hz, 1H), 3,58 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 3,16-3,10 (m, 1H), 2,95 (dd, J = 16,8 Hz, J = 4,0 Hz, 1H), 2,63-2,56 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 1H), 1,71-1,56 (m, 4H), 1,32-1,17 (m, 3H), 0,96-0,86 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

5

m/z = 595 [M+1]⁺.

Etapa B: 3-[3-bromo-4-(5-bromo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo



10

El compuesto del Ejemplo 18 se preparó de acuerdo con la etapa H del Ejemplo 1, excepto que 3-[3-amino-4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo se reemplazó con 3-[3-bromo-4-(5-bromo-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo.

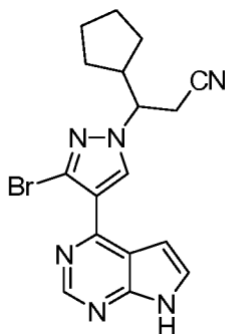
15

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,71-9,73 (s a, 1H), 8,99 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,18-4,31 (m, 1H), 3,14 (dd, J = 17,2 Hz, J = 8,8 Hz, 1H), 2,96 (dd, J = 17,2 Hz, J = 4,0 Hz, 1H), 2,58-2,64 (m, 1H), 1,90-2,01 (m, 1H), 1,59-1,76 (m, 4H), 1,25-1,32 (m, 3H).

m/z = 465 [M+1]⁺.

20

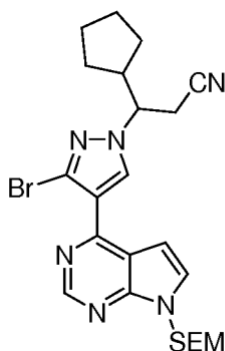
Ejemplo de referencia 19: 3-[3-bromo-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo



25

Etapa A: 3-[3-bromo-4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]

pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo



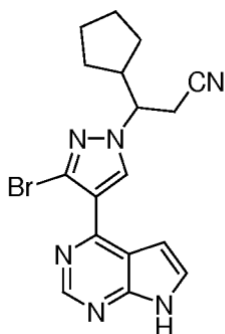
30

Se añadió 3-[3-amino-4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo (100 mg, 0,221 mmol, 1,0 equiv., preparado a partir de la etapa G del Ejemplo 1) en una

solución diluida 2 N de ácido clorhídrico en agitación en un baño de hielo y el líquido de reacción se agitó durante 0,5 h. Se añadió rápidamente al líquido de reacción una mayoría de la solución acuosa de nitrito sódico (61 mg, 0,884 mmol, 4,0 equiv.), y después, se añadieron a la misma el resto de la solución acuosa y bromuro sódico (23 mg, 0,33 mmol, 1,5 equiv.). El líquido de reacción se agitó durante 0,5 h a 0 °C. La mezcla resultante se diluyó con agua y acetato de etilo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 3-[3-bromo-4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo (9 mg, rendimiento del 8 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,00 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,30-4,18 (m, 1H), 3,61 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 2,95 (dd, J = 17,2 Hz, J = 8,4 Hz, 1H), 3,01 (dd, J = 16,8 Hz, J = 8,0 Hz, 1H), 2,72-2,61 (m, 1H), 2,05-1,99 (m, 1H), 1,82-1,64 (m, 4H), 1,47-1,18 (m, 3H), 1,09-0,76 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).
m/z = 516 [M+1]⁺.

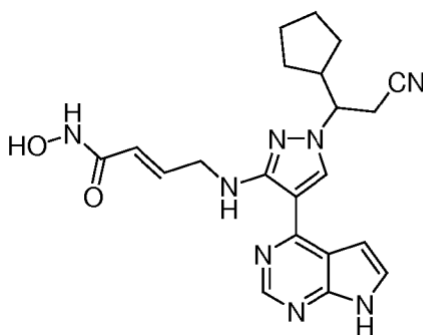
Etapa B: 3-[3-bromo-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo



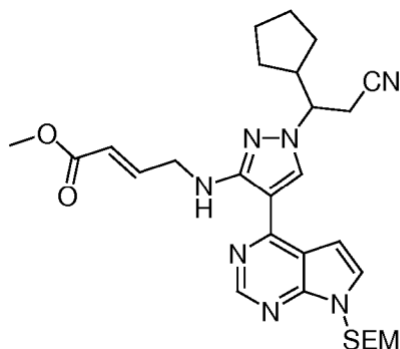
El compuesto del Ejemplo 19 se preparó de acuerdo con la etapa H del Ejemplo 1, excepto que 3-[3-amino-4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo se reemplazó con 3-[3-bromo-4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,01-10,08 (s a, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 3,38-7,40 (m, 1H), 6,76-6,78 (m, 1H), 4,19-4,25 (m, 1H), 3,12 (dd, J = 17,2 Hz, J = 8,4 Hz, 1H), 2,97 (dd, J = 17,2 Hz, J = 4,0 Hz, 1H), 2,57-2,69 (m, 1H), 1,93-2,07 (m, 1H), 1,58-1,79 (m, 4H), 1,28-1,32 (m, 3H).
m/z = 386 [M+1]⁺.

Ejemplo 20: (E)-4-[1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-ilamino]-N-hidroxil-2-butenamida



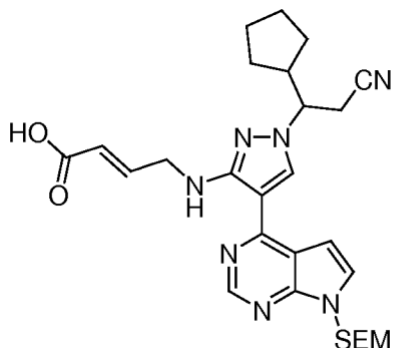
Etapa A: (E)-metil-4-[1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-ilamino]-2-butenato



El compuesto se preparó de acuerdo con la etapa A del Ejemplo 11, excepto que 4-(2-cloroetil)morfolina se reemplazó con una cadena lateral de 4-bromocrotonato metilo.

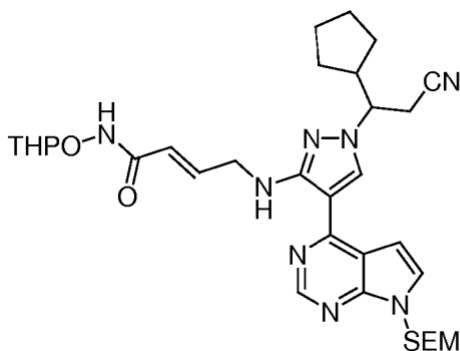
5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,77 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,47 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,16-7,10 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,07 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,22 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 4,04-4,01 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 5,53 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 3,08 (dd, J = 16,8 Hz, J = 8,4 Hz, 1H), 2,88 (dd, J = 13,2 Hz, J = 6,4 Hz, 1H), 2,62-2,48 (m, 1H), 1,97-1,92 (m, 1H), 1,72-1,56 (m, 4H), 1,33-1,21 (m, 3H), 0,92-0,86 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).
10 m/z = 550 [M+1]⁺.

Etapa B: ácido (E)-4-[1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-4-(7-{{2-(trimetilsilil)etoxi} metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-ilamino]-2-butenico



15 A una solución de (E)-metil-4-[1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-4-(7-{{2-(trimetilsilil)etoxi}metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-ilamino]-2-butenato (215 mg, 0,391 mmol, 1,0 equiv.) en tetrahidrofurano y agua (tetrahidrofurano/agua = 5/1) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (91 mg, 2,0 mmol, 5,0 equiv.) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción, el
20 disolvente se retiró al vacío. La mezcla resultante se diluyó con agua, y el pH de la solución se ajustó con ácido clorhídrico diluido 2 N a 1-2, y la mezcla se filtró para dar ácido (E)-4-[1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-4-(7-{{2-(trimetilsilil)etoxi}metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-ilamino]-2-butenico (91 mg, rendimiento del 44 %).

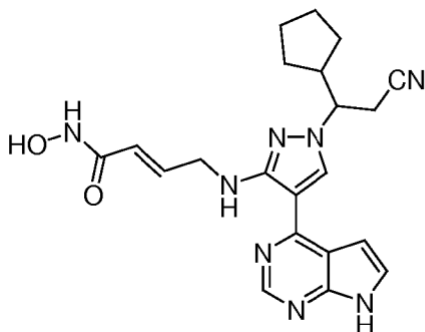
25 Etapa C: (E)-4-[1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-4-(7-{{2-(trimetilsilil)etoxi} metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-ilamino]-N-(tetrahidro-2H-piran-2 -oxi)-2-butenamida



30 Se disolvieron O-(tetrahidro-2H-piran-2-il)hidroxilamina (40,0 mg, 0,34 mmol, 2,0 equiv.), HATU (65 mg, 0,17 mmol, 1,0 equiv.) y ácido (E)-4-[1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-4-(7-{{2-(trimetilsilil)etoxi}metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-

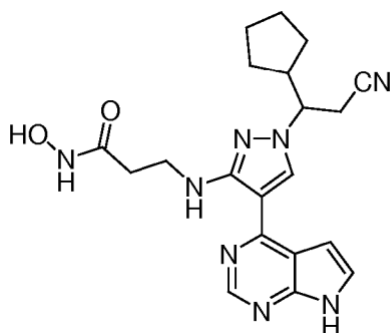
pirazol-3-ilamino]-2-butenico (91 mg, 0,17 mmol, 1,0 equiv.) en DMF a temperatura ambiente. El líquido de reacción se agitó y se enfrió a 0 °C, y se añadió a la misma, DIEA (44 mg, 0,34 mmol, 2,0 equiv.). El líquido de reacción se agitó durante una noche. Después de completarse la reacción, la mezcla se diluyó con agua y acetato de etilo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (66 mg, rendimiento del 62 %).
 m/z = 635 [M+1]⁺.

10 Etapa D: (E)-4-[1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il) -1H-pirazol-3-ilamino]-N-hidroxil-2-butenamida

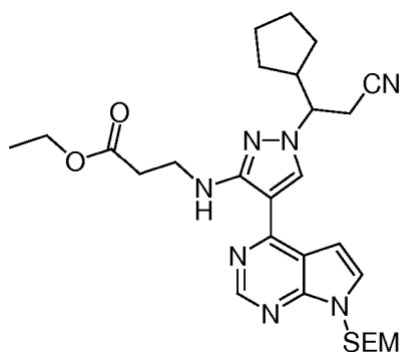


15 El compuesto del Ejemplo 20 se preparó de acuerdo con la etapa H del Ejemplo 1, excepto que 3-[3-amino-4-(7-{{2-(trimetilsilil)etoxi}metil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo se reemplazó con (E)-4-[1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-4-(7-{{2-(trimetilsilil)etoxi}metil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-ilamino]-N-(tetrahidro-2H-piran-2-oxi)-2-butenamida.
 m/z = 421 [M+1]⁺.

20 Ejemplo 21: 3-[1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il) -1H-pirazol-3-ilamino]-N-hidroxil-propanamida



25 Etapa A: etil-3-[1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-4-(7-{{2-(trimetilsilil)etoxi} metil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-ilamino]propionato



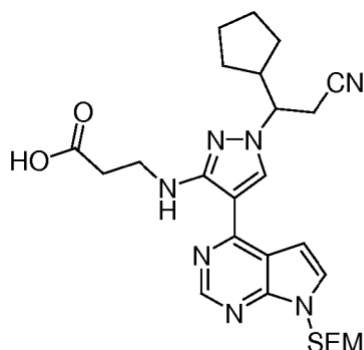
30 El compuesto se preparó de acuerdo con la etapa A del Ejemplo 11, excepto que 4-(2-cloroetil)morfolina se reemplazó

con una cadena lateral de 3-bromopropionato de etilo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,76 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,40 (s a, 1H), 7,32 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,19-4,14 (m, 2H), 4,03-3,99 (m, 1H), 3,72 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,52 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,11 (dd, J = 16,4 Hz, J = 8,0 Hz, 1H), 2,92 (dd, J = 16,8 Hz, J = 3,6 Hz, 1H), 2,75 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,64-2,53 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 1H), 1,67-1,57 (m, 5H), 1,30-1,22 (m, 5H), 0,91 (d, J = 8,0 Hz, 2H), -0,06 (s, 9H).

m/z = 552 [M+1]⁺.

Etapa B: ácido 3-[1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-ilamino]propiónico

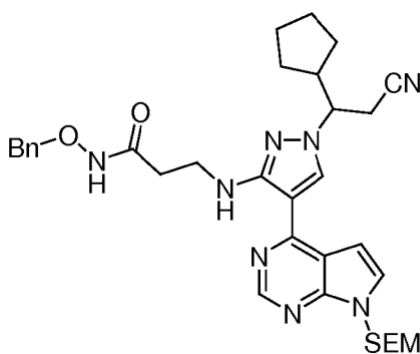


El compuesto se preparó de acuerdo con la etapa B del Ejemplo 14, excepto que etil-2-[1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-ilamino]acetato se reemplazó con etil-3-[1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-ilamino]propionato.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,79 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,9-7,4 (s a, 1H), 7,35 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,08-4,01 (m, 1H), 3,73 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,53 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 3,09 (dd, J = 17,2 Hz, J = 8,8 Hz, 1H), 2,94-2,83 (m, 3H), 2,64-2,56 (m, 1H), 1,96-1,93 (m, 1H), 1,74-1,59 (m, 4H), 1,30-1,23 (m, 3H), 0,91 (t, J = 8,4 Hz, 2H), -0,06 (s, 9H).

m/z = 524 [M+1]⁺.

Etapa C: N-(benciloxi)-3-[1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-4-(7-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-ilamino]propanamida

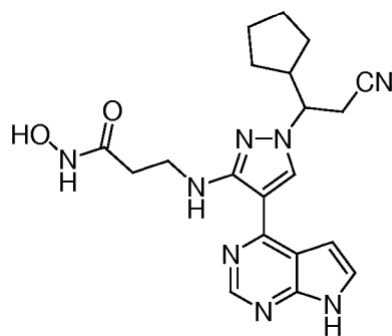


El compuesto se preparó de acuerdo con la etapa C del Ejemplo 20, excepto que ácido (E)-4-[1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-ilamino]-2-butenico se reemplazó con ácido 3-[1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-ilamino]propiónico y O-(tetrahidro-2H-piran-2-il)hidroxilamina se reemplazó con O-bencilhidroxilamina.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,08 (s a, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,52 (s a, 1H), 7,42-7,30 (m, 5H), 6,73 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,72 (s, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,04-3,99 (m, 1H), 3,78 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,60 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 3,03-2,95 (m, 2H), 2,67-2,59 (m, 3H), 1,99-1,96 (m, 1H), 1,81-1,64 (m, 4H), 1,50-1,28 (m, 3H), 1,00-0,93 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

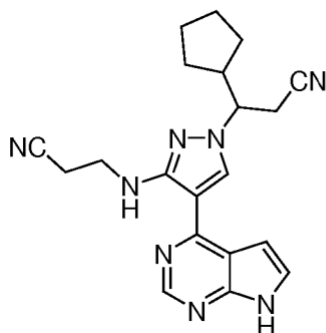
m/z = 629 [M+1]⁺.

Etapa D: 3-[1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-ilamino]-N-hidroxilpropanamida

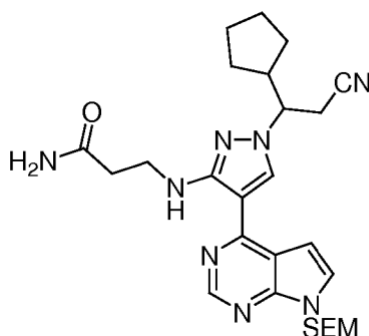


El compuesto del Ejemplo 21 se preparó después de retirar SEM de acuerdo con la etapa H del Ejemplo 1 y retirando bencilo, excepto que 3-[3-amino-4-(7-{[2-(trimetilsilil) etoxi] metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo se reemplazó con N-(benciloxi)-3-[1-(2-ciano-1-ciclopentiletil) -4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-ilamino]propanamida.
 $m/z = 409 [M+1]^+$

Ejemplo 22: 3-[3-(2-cianoetilamino)-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo

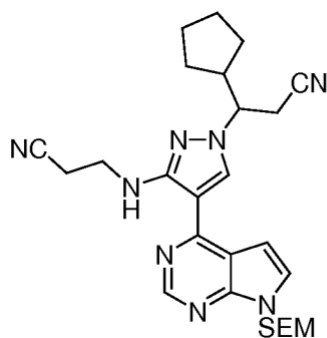


Etapa A: 3-[1-(2-ciano-1-ciclopropiletil)-4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil} -7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-ilamino]propanamida



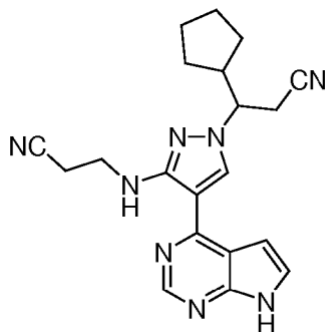
A una solución de ácido 3-[1-(2-ciano-1-ciclopropiletil)-4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi] metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-ilamino]propiónico (1,0 equiv., preparado a partir de la etapa B del Ejemplo 21) en DMF se le añadió carbonildimidazol (1,5 equiv.) en agitación en un baño de hielo. La mezcla resultante se agitó durante 0,5 h a 0 °C, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. El gas amoníaco se introdujo en el líquido de reacción y se burbujeó durante 1 h. La mezcla resultante se diluyó con agua y acetato de etilo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título.
 $m/z = 523 [M+1]^+$

Etapa B: 3-[3-(2-cianoetilamino)-4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo



En agitación en un baño de hielo, se disolvió 3-[1-(2-ciano-1-ciclopropiletil)-4-(7-{{2-(trimetilsilil)etoxi}metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-ilamino] propanamida (1,0 equiv.) en diclorometano, y después se añadieron trietilamina (5 equiv.) y anhídrido trifluoroacético (2 equiv.). El líquido de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla resultante se diluyó con agua y acetato de etilo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título.
 $m/z = 505 [M+1]^+$.

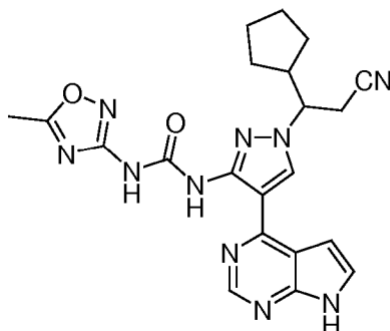
Etapas C: 3-[3-(2-cianoetilamino)-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo



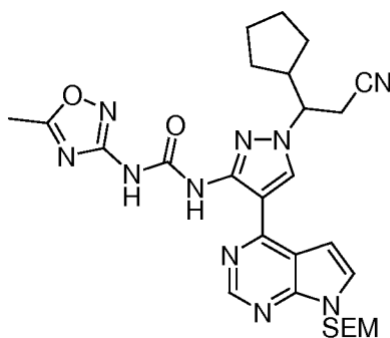
El compuesto obtenido a partir de la etapa anterior se disolvió en acetonitrilo (4 ml) y agua (0,5 ml) y se añadió $LiBF_4$ (10 equiv.). La mezcla se agitó durante una noche a 90 °C y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió una solución de amoníaco y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadieron salmuera y acetato de etilo y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título.

$m/z = 375 [M+1]^+$.

Ejemplo 23: 1-[1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-il]-3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)urea

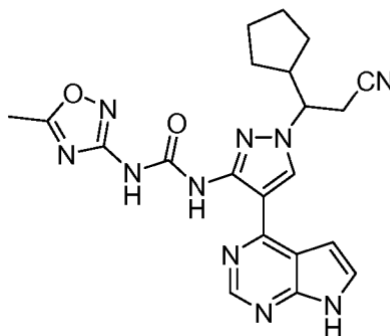


Etapas A: 1-[1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-4-(7-{{2-(trimetilsilil)etoxi}metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-il]-3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)urea



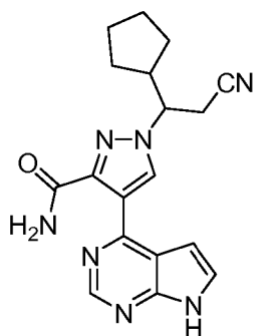
- 5 En agitación en un baño de hielo, a una solución de 3-[3-amino-4-(7-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo (1,0 equiv., preparado a partir de la etapa G del Ejemplo 1) en diclorometano se le añadió cloroformiato de triclorometilo (0,6 equiv.), seguido de trietilamina (1,2 equiv.). El líquido de reacción se agitó durante 0,5 h a 0 °C. Después, se añadieron respectivamente a la misma, 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-amina (2 equiv.) y trietilamina (1,2 equiv.), y la mezcla resultante se agitó durante 3 h. La reacción se interrumpió añadiendo agua y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. La fase orgánica combinada se lavó sucesivamente con cloruro de amonio saturado, bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título.
- 10 $m/z = 577 [M+1]^+$.

- 15 Etapa B: 1-[1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-il]-3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)urea

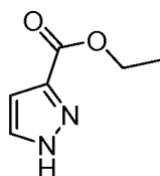


- 20 El compuesto del Ejemplo 23 se preparó retirando SEM de acuerdo con la etapa H del Ejemplo 1, excepto que 3-[3-amino-4-(7-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo se reemplazó con 1-[1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-4-(7-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-il]-3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)urea.
- $m/z = 447 [M+1]^+$.

- 25 Ejemplo de referencia 24: 1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-formamida



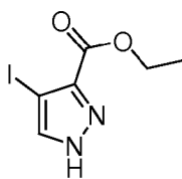
Etapa A: 1H-pirazol-3-formiato de etilo



5 Se disolvió ácido 1H-pirazol-3-foórmico (7,25 g, 64,7 mmol) en etanol absoluto (100 ml) y se añadió ácido sulfúrico concentrado (0,7 ml). El líquido de reacción se calentó y se sometió a reflujo durante una noche. El líquido de reacción se concentró al vacío, y el residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico saturado y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para dar 1H-pirazol-3-formiato de etilo (8,35 g, rendimiento del 92 %), en forma de un sólido de color blanquecino.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 12,4 (s a, 1H), 7,74 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,42 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,41 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

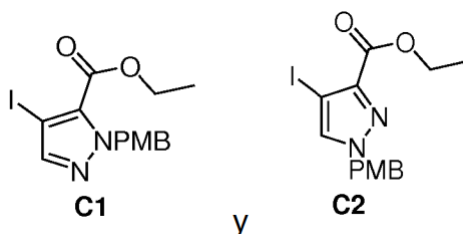
Etapa B: 4-yodo-1H-pirazol-3-formiato de etilo



15 En agitación a temperatura ambiente, a una solución de 1H-pirazol-3-formiato de etilo (8,35 g, 59,6 mmol, 1,0 equiv.) en acetonitrilo (150 ml) se le añadió yodo (15,6 g, 61,5 mmol, 1,03 equiv.) y después se añadió nitrato de amonio cérico (32,7 g, 59,6 mmol, 1,0 equiv.) en lotes. El líquido de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después, la reacción se interrumpió añadiendo una solución al 5 % de NaHSO₃ y se filtraron sustancias insolubles. La torta de filtro se lavó con agua y acetato de etilo. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para dar 4-yodo-1H-pirazol-3-formiato de etilo (15,0 g, rendimiento del 95 %).

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 13,4 (s a, 1H), 7,89 (s, 1H), 4,46 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,46 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

25 Etapa C: 4-yodo-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-5-formiato y etil 4-yodo-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3-formiato de etilo



30 A una solución de 4-yodo-1H-pirazol-3-formiato de etilo (4,2 g, 15,8 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato potásico (4,37 g, 31,6 mmol, 2,0 equiv.) en acetonitrilo (45 ml) se le añadió cloruro de p-metoxibencilo (3,09 g, 19,7 mmol, 1,25 equiv.) en agitación a temperatura ambiente. El líquido de reacción se protegió con gas nitrógeno y se agitó durante una noche a 60 °C. El líquido de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtraron las sustancias insolubles. La torta de filtro se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío y se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 4-yodo-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-5-formiato de etilo (C1, 1,94 g, rendimiento del 32 %) y 4-yodo-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3-formiato de etilo (C2, 2,90 g, rendimiento del 47 %).

40 C1: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,61 (s, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,82 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,70 (s, 2H), 4,37 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 1,40 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

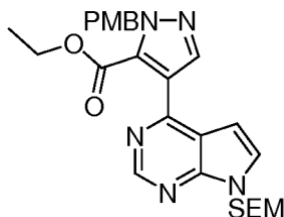
m/z = 409 [M+Na]⁺.

C2: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,36 (s, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,90 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,31 (s, 2H), 4,44 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 1,43 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

m/z = 409 [M+Na]⁺.

45 Etapa D: 1-(4-metoxibencil)-4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-5-formiato de

etilo

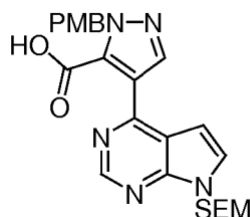


- 5 Bajo la protección de gas nitrógeno, a una solución de 4-yodo-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-5-formiato de etilo (1,54 g, 4,0 mmol, 1,0 equiv.), pinacol éster del ácido diborónico (1,12 g, 4,4 mmol, 1,1 equiv.) y acetato potásico (1,18 g, 12,0 mmol, 3,0 equiv.) en DMSO (30 ml) se le añadió Pd(dppf)Cl₂ (146 mg, 0,2 mmol, 0,05 equiv.). Los reactivos se protegieron con gas nitrógeno y se agitaron durante la noche a 80 °C. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y acetato de etilo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para dar pinacol éster del ácido 5-(etoxicarbonil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-ilborónico (1,8 g) como un producto en bruto.

- 15 El producto en bruto pinacol éster del ácido 5-(etoxicarbonil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il borónico (1,8 g, 4,0 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en DMF (50 ml), y se añadieron al mismo, 4-cloro-7-{{2-(trimetilsilil)etoxi}metil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (1,25 g, 4,4 mmol, 1,1 equiv.), fosfato potásico (1,7 g, 8,0 mmol, 2,0 equiv.) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (140 mg, 0,2 mmol, 0,05 equiv.). Los reactivos se protegieron con gas nitrógeno y se agitaron durante una noche a 100 °C. Después de que la mezcla resultante se enfriase a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y acetato de etilo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (1,35 g, rendimiento del 67 %), en forma de un líquido oleoso de color pardo.

- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,87 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,34 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,51 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 5,67 (s, 4H), 4,13 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,54 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 0,92 (m, 5H), -0,06 (s, 9H).
25 m/z = 508 [M+1]⁺.

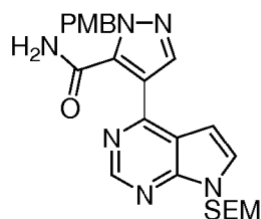
Etapa E: ácido 1-(4-metoxibencil)-4-(7-{{2-(trimetilsilil)etoxi}metil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-5-fórmico



- 30 A una solución mezcla de 1-(4-metoxibencil)-4-(7-{{2-(trimetilsilil)etoxi}metil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-5-formiato de etilo (204 mg, 0,40 mmol, 1,0 equiv.) en metanol (5 ml) y agua (1 ml) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (84 mg, 2,0 mmol, 5,0 equiv.) en agitación a temperatura ambiente. El líquido de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se concentró al vacío. Se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico. La fase orgánica se extrajo con hidróxido sódico 1 N dos veces. Se añadió ácido clorhídrico 1 N al líquido base combinado para hacerlo ácido, y el líquido ácido resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (171 mg, rendimiento del 89 %).

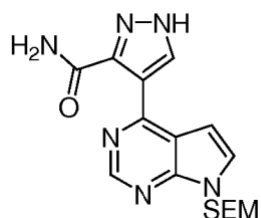
- 35 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,80 (1H, s), 8,40 (1H, s), 7,58 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,43 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,99 (1H, d, J = 3,6 Hz), 6,84 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,02 (2H, s), 5,72 (2H, s), 3,77 (3H, s), 3,56 (2H, t, J = 8,4 Hz), 0,93 (2H, t, J = 8,4 Hz), -0,05 (9H, s).
40 m/z = 480 [M+1]⁺.

- 45 Etapa F: 1-(4-metoxibencil)-4-(7-{{2-(trimetilsilil)etoxi}metil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-5-formamida

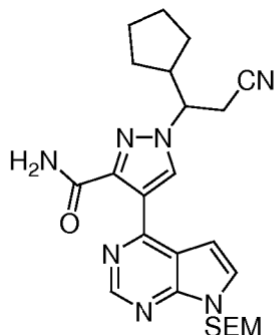


- 5 A una solución de ácido 1-(4-metoxibencil)-4-(7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-5-fórmico (295 mg, 0,615 mmol, 1,0 equiv.) en DMF se le añadió carbonildimidazol (150 mg, 0,923 mmol, 1,5 equiv.) en agitación en un baño de hielo. El líquido de reacción se agitó durante 10 min a 0 °C, y después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se introdujo gas amoniacal en el líquido de reacción y se burbujeó durante 1 h. Después, el líquido de reacción se protegió con gas nitrógeno y se hizo reaccionar durante una noche. El líquido de reacción se diluyó con agua y acetato de etilo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (200 mg, rendimiento del 68 %).
- 10 RMN ¹H (CDCl₃) δ 11,29 (1H, s), 8,83 (1H, s), 8,09 (1H, s), 7,44 (1H, d, *J* = 3,6 Hz), 7,38 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 6,86 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 6,79 (1H, d, *J* = 3,6 Hz), 5,91 (2H, s), 5,72 (1H, s), 5,69 (2H, s), 3,78 (3H, s), 3,56 (2H, t, *J* = 8,4 Hz), 0,93 (2H, t, *J* = 8,4 Hz), -0,05 (9H, s).
- 15 *m/z* = 479 [M+1]⁺.

Etapa G: 4-(7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-formamida



- 20 A 1-(4-metoxibencil)-4-(7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-5-formamida (200 mg, 0,418 mmol, 1,0 equiv.) en un disolvente mezcla de acetonitrilo (1,5 ml) y agua (1,5 ml) se le añadió nitrato de amonio cérico (687 mg, 1,25 mmol, 3,0 equiv.) en agitación en un baño de hielo. El líquido de reacción se agitó durante 1,5 h a 0 °C, se diluyó con salmuera y acetato de etilo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (79 mg, rendimiento del 53 %).
- 25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11,94 (s a, 1H), 11,40 (s a, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,00 (s a, 1H), 5,71 (s, 2H), 3,57 (t, *J* = 8,2 Hz, 2H), 0,94 (t, *J* = 8,2 Hz, 2H), -0,04 (s, 9H).
- 30 *m/z* = 359 [M+1]⁺.
- Etapa H: 1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-4-(7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-formamida



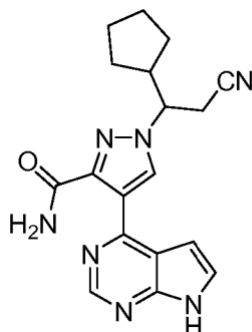
- 35 A una solución de 4-(7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-formamida (79 mg, 0,22 mmol, 1,0 equiv.) y 3-ciclopentilacrilonitrilo (67 mg, 0,55 mmol, 2,5 equiv., preparado a partir de la etapa A del Ejemplo 1) en acetonitrilo se le añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (70 mg, 0,46 mmol, 2,1 equiv.) a temperatura ambiente. El líquido de reacción se agitó durante 3 días a temperatura ambiente, se diluyó con salmuera y acetato de etilo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró
- 40 y se concentró al vacío. El residuo resultante se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el

compuesto del título (76 mg, rendimiento del 72 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,93 (1H, s), 8,90 (1H, s), 8,29 (1H, s), 7,47 (1H, d, *J* = 3,6 Hz), 6,78 (1H, d, *J* = 3,6 Hz), 5,93 (1H, s), 5,71 (2H, s), 4,40-4,45 (1H, m), 3,58 (2H, t, *J* = 8,4 Hz), 3,17 (1H, dd, *J* = 17,2 Hz, 7,2 Hz), 3,06 (1H, dd, *J* = 17,2 Hz, 3,6 Hz), 2,75-2,82 (1H, m), 2,01-2,06 (1H, m), 1,54-1,82 (4H, m), 1,32-1,36 (3H, m), 0,95 (2H, t, *J* = 8,4 Hz), -0,02 (9H, s).

m/z = 480 [M+1]⁺.

Etapas I: 1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-formamida

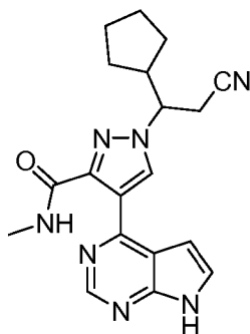


El compuesto del Ejemplo 24 (14 mg, rendimiento del 96 %), en forma de un sólido de color blanco, se preparó retirando SEM de acuerdo con la etapa H del Ejemplo 1, excepto que 3-[3-amino-4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo se reemplazó con 1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-4-

(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-formamida (20 mg, 0,042 mmol).
RMN ¹H (CDCl₃) δ 11,21 (2H, s), 8,89 (1H, s), 8,34 (1H, s), 7,45 (1H, d, *J* = 3,6 Hz), 7,12 (1H, s), 6,73 (1H, d, *J* = 3,6 Hz), 4,43-4,47 (1H, m), 3,17 (1H, dd, *J* = 17,2 Hz, 7,2 Hz), 3,05 (1H, dd, *J* = 17,2 Hz, 4,0 Hz), 2,72-2,79 (1H, m), 1,95-2,04 (1H, m), 1,56-1,80 (4H, m), 1,29-1,34 (3H, m).

m/z = 350 [M+1]⁺.

Ejemplo de referencia 25: 1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-N-metil-4-(7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-formamida

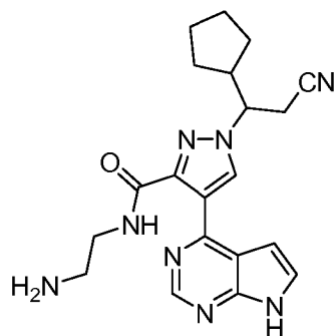


El compuesto del Ejemplo 25 se sintetizó de acuerdo con el proceso del Ejemplo 24, excepto que la solución de amoniaco en la etapa F se reemplazó con una solución de metilamina.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,67 (1H, s), 9,89 (1H, s), 8,90 (1H, s), 8,27 (1H, s), 7,44 (1H, d, *J* = 3,6 Hz), 6,75 (1H, d, *J* = 3,6 Hz), 4,42-4,47 (1H, m), 3,15 (1H, dd, *J* = 17,2 Hz, 7,2 Hz), 3,01-3,08 (4H, m), 2,69-2,81 (1H, m), 1,99-2,06 (1H, m), 1,57-1,81 (4H, m), 1,32-1,35 (3H, m).

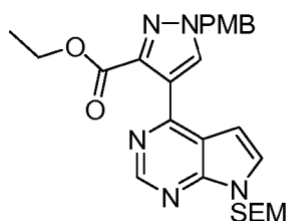
m/z = 364 [M+1]⁺.

Ejemplo de referencia 26: N-(2-aminoetil)-1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-4-(7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-formamida



Etapa A: 1-(4-metoxibencil)-4-(7-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-formiato de etilo

5



Bajo la protección de gas nitrógeno, a una solución de 4-yodo-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3-formiato de etilo (1,0 g, 2,6 mmol, 1,0 equiv.), preparado a partir de la etapa C del Ejemplo 26), pinacol éster del ácido diborónico (0,7 g, 2,8 mmol, 1,1 equiv.) y acetato potásico (0,76 g, 7,8 mmol, 3,0 equiv.) en DMSO (30 ml) se le añadió Pd(dppf)Cl₂ (95 mg, 0,13 mmol, 0,05 equiv.). Los reactivos se protegieron con gas nitrógeno y se agitaron durante una noche a 80 °C. Después de que la mezcla resultante se enfriase a temperatura ambiente, la mezcla resultante se diluyó con agua y acetato de etilo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para dar pinacol éster del ácido 3-(etoxicarbonil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-ilborónico (1,2 g) como un producto en bruto.

15

El producto en bruto pinacol éster del ácido 3-(etoxicarbonil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il borónico (1,2 g, 2,6 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en DMF (50 ml) y se añadieron al mismo, 4-cloro-7-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0,8 g, 2,8 mmol, 1,1 equiv.), fosfato potásico (1,1 g, 5,2 mmol, 2,0 equiv.) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (91 mg, 0,13 mmol, 0,05 equiv.). Los reactivos se protegieron con gas nitrógeno y se agitaron durante una noche a 100 °C. Después de que la mezcla se enfriase a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y acetato de etilo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (960 mg, rendimiento del 73 %), en forma de un líquido oleoso de color pardo.

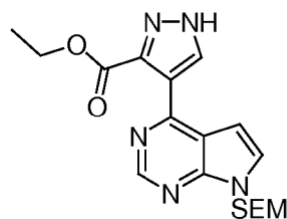
RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,86 (1H, s), 8,02 (1H, s), 7,32 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,90 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,39 (1H, d), 5,65 (2H, s), 5,39 (2H, s), 4,28 (2H, c, J = 7,2 Hz), 3,81 (3H, s), 3,54 (2H, t, J = 8,4 Hz), 1,15 (3H, t, J = 7,2 Hz), 0,92 (2H, t, J = 8,4 Hz), -0,06 (9H, s).

m/z = 508 [M+1]⁺.

25

Etapa B: 4-(7-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-formiato de etilo

30

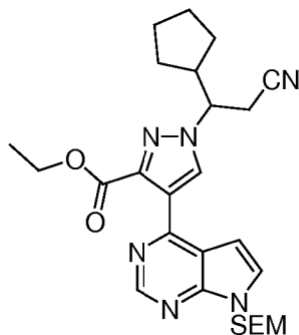


A 1-(4-metoxibencil)-4-(7-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-formiato de etilo (336 mg, 0,66 mmol, 1,0 equiv.) en un disolvente mezcla de acetonitrilo (1,5 ml) y agua (1,5 ml) se le añadió nitrato de amonio cérico (1,1 g, 2,01 mmol, 3,0 equiv.) en agitación en un baño de hielo. El líquido de reacción se agitó durante 1,5 h a 0 °C. El líquido de reacción se diluyó con salmuera y acetato de etilo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (175 mg, rendimiento del 63 %).

35

RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,04 (1H, s), 8,26 (1H, s), 7,55 (1H, d, *J* = 3,6 Hz), 6,73 (1H, d, *J* = 3,6 Hz), 5,73 (2H, s), 4,34 (2H, c, *J* = 7,2 Hz), 3,60 (2H, t, *J* = 8,4 Hz), 1,24 (3H, t, *J* = 7,2 Hz), 0,95 (2H, t, *J* = 8,4 Hz), -0,03 (9H, s).
m/z = 388 [M+1]⁺.

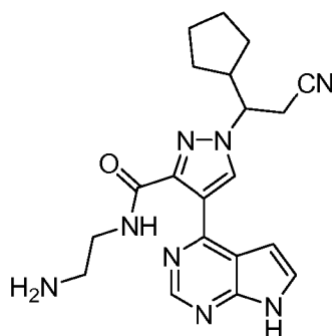
- 5 Etapa C: 1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-formiato de etilo



- 10 A una solución de 4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-formiato de etilo (173 mg, 0,446 mmol, 1,0 equiv.) y 3-ciclopentilacrilonitrilo (135 mg, 1,11 mmol, 2,5 equiv., preparado a partir de la etapa A del Ejemplo 1) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (142 mg, 0,94 mmol, 2,1 equiv.) a temperatura ambiente. El líquido de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente, después se calentó a 60 °C y se hizo reaccionar durante 5 h. Después de que se enfríase la mezcla a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con salmuera y acetato de etilo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (79 mg, rendimiento del 35 %), en forma de un sólido de color blanquecino.

- 15
20 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,88 (1H, s), 7,98 (1H, s), 7,32 (1H, d, *J* = 3,6 Hz), 6,46 (1H, d, *J* = 3,6 Hz), 5,65 (2H, s), 4,27-4,35 (1H, m), 4,23 (2H, c, *J* = 7,2 Hz), 3,53 (2H, t, *J* = 8,4 Hz), 3,11 (1H, dd, *J* = 17,2 Hz, 7,6 Hz), 2,97 (1H, dd, *J* = 17,2 Hz, 4,0 Hz), 2,58-2,69 (1H, m), 1,88-1,99 (1H, m), 1,51-1,74 (4H, m), 1,22-1,30 (3H, m), 1,08 (3H, t, *J* = 7,2 Hz), 0,90 (2H, t, *J* = 8,4 Hz), -0,05 (9H, s).
m/z = 509 [M+1]⁺.

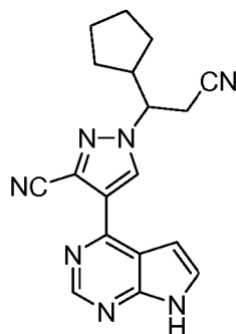
- 25 Etapa D: N-(2-aminoetil)-1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-4-(7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-formamida



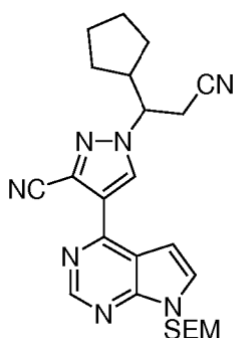
- 30 A una solución de 1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-4-(7-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-formiato de etilo (79 mg, 0,16 mmol) en diclorometano se le añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) en agitación en un baño de hielo. El líquido de reacción se protegió con gas nitrógeno y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de que se concentrase el líquido de reacción al vacío, el residuo se disolvió en diclorometano y se concentró de nuevo la solución resultante al vacío dos veces. El concentrado se disolvió en etanol (5 ml) y se añadió etilen diamina (0,5 ml). La mezcla se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente y se concentró al vacío a 60 °C. El residuo resultante se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título del Ejemplo 26 (57 mg, rendimiento del 91 %), en forma de un sólido de color beis.

- 35
40 RMN ¹H (CDCl₃) δ 11,27 (1H, s), 10,20 (1H, s a), 8,79 (1H, s), 8,23 (1H, s), 7,32 (1H, d, *J* = 3,6 Hz), 6,64 (1H, d, *J* = 3,6 Hz), 4,36-4,42 (1H, m), 3,57-3,65 (2H, m), 3,17 (1H, dd, *J* = 17,2 Hz, 7,2 Hz), 3,01-3,06 (3H, m), 2,69-2,74 (1H, m), 1,95-2,02 (1H, m), 1,61-1,78 (4H, m), 1,28-1,33 (3H, m).
m/z = 393 [M+1]⁺.

Ejemplo de referencia 27: 1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-carbonitrilo



5 Etapa A: 1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-carbonitrilo



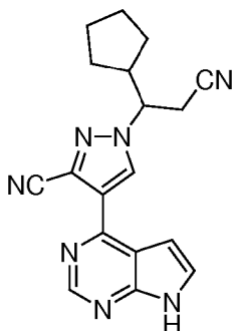
10 En agitación en un baño de hielo, se disolvió 1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-4-(7-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-formamida (50 mg, 0,10 mmol, 1,0 equiv., preparada a partir de la etapa H del Ejemplo 24) en diclorometano (5 ml), y después se añadieron trietilamina (95 mg, 0,94 mmol, 9 equiv.) y anhídrido trifluoroacético (88 mg, 0,42 mmol, 4 equiv.). El líquido de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El líquido de reacción se diluyó con salmuera y acetato de etilo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para dar un producto en
15 bruto del compuesto del título (64 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,98 (1H, s), 8,25 (1H, s), 7,45 (1H, d, *J* = 3,6 Hz), 6,81 (1H, d, *J* = 3,6 Hz), 5,70 (2H, s), 4,33-4,37 (1H, m), 3,57 (2H, t, *J* = 8,4 Hz), 3,11 (1H, dd, *J* = 17,2 Hz, 8,0 Hz), 2,98 (1H, dd, *J* = 17,2 Hz, 4,0 Hz), 2,60-2,63 (1H, m), 1,96-2,00 (1H, m), 1,54-1,71 (4H, m), 1,23-1,25 (3H, m), 0,93 (2H, t, *J* = 8,4 Hz), -0,05 (9H, s).

m/z = 462 [M+1]⁺.

20

Etapa B: 1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-carbonitrilo

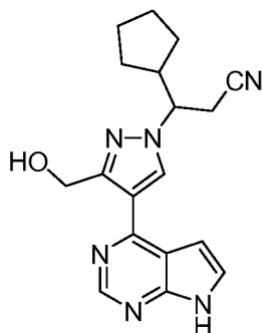


25 El compuesto del Ejemplo 27 (30 mg, rendimiento del 87 %), en forma de un sólido de color blanco, se preparó retirando SEM de acuerdo con la etapa H del Ejemplo 1, excepto que 3-[3-amino-4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo se reemplazó con el producto en bruto 1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-carbonitrilo (64 mg).

30 RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,40 (1H, s), 8,97 (1H, s), 8,25 (1H, s), 7,43 (1H, dd, *J* = 3,6 Hz, 2,4 Hz), 6,80 (1H, dd, *J* = 3,6 Hz, 2,0 Hz), 4,31-4,37 (1H, m), 3,15 (1H, dd, *J* = 17,2 Hz, 8,4 Hz), 2,99 (1H, dd, *J* = 17,2 Hz, 3,6 Hz), 2,60-2,66 (1H, m), 1,98-2,05 (1H, m), 1,59-1,78 (4H, m), 1,29-1,34 (3H, m).

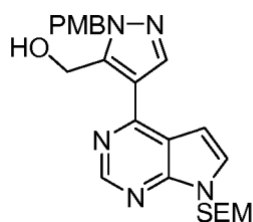
m/z = 332 [M+1]⁺.

Ejemplo de referencia 28: 3-ciclopentil-3-[3-(hidroximetil)-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propionitrilo



5

Etapa A: [1-(4-metoxibencil)-4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-5-il]metanol



10

A una solución de 1-(4-metoxibencil)-4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-5-formiato de etilo (300 mg, 0,60 mmol, 1,0 equiv., preparado a partir de la etapa D del Ejemplo 24) en tetrahidrofurano seco (5 ml) se le añadió hidruro de litio y aluminio (50 mg, 1,32 mmol, 2,2 equiv.) en lotes bajo la protección de gas nitrógeno y en un baño de hielo. El líquido de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. En enfriamiento de un baño de hielo, se añadió agua (0,05 ml), seguido de una solución 1 M de NaOH (0,05 ml) y agua (0,15 ml). El precipitado se filtró con diatomita y la torta de filtro se lavó con acetato de etilo. Se añadió salmuera saturada al filtrado y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (250 mg, rendimiento del 90 %), en forma de un líquido oleoso de color amarillo.

15

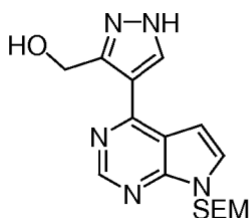
20

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,87 (1H, s), 8,18 (1H, s), 7,47 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,91 (1H, d, J = 3,6 Hz), 6,87 (2H, d, J = 8,4 Hz), 5,70 (2H, s), 5,47 (2H, s), 4,74-4,88 (2H, s a), 3,78 (3H, s), 3,55 (2H, t, J = 8,4 Hz), 0,93 (2H, t, J = 8,4 Hz), -0,05 (9H, s).

m/z = 466 [M+1]⁺.

25

Etapa B: [4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-il]metanol



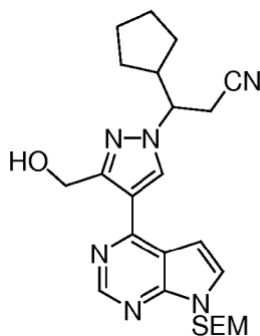
30

A [1-(4-metoxibencil)-4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-5-il]metanol (250 mg, 0,537 mmol, 1,0 equiv.) en un disolvente mezcla de acetonitrilo (1,5 ml) y agua (1,5 ml) se le añadió nitrato de amonio cérico (883 mg, 1,61 mmol, 3,0 equiv.) en agitación en un baño de hielo. El líquido de reacción se agitó durante 7 h a 0 °C, se diluyó con salmuera y acetato de etilo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (41 mg, rendimiento del 22 %).

35

m/z = 346 [M+1]⁺.

Etapa C: 3-ciclopentil-3-[3-(hidroximetil)-4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propionitrilo

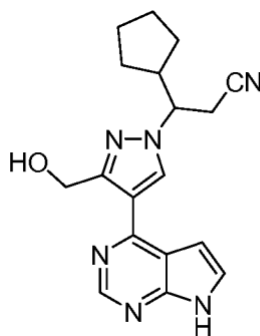


5 A una solución de [4-(7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-il]metanol (40 mg, 0,12 mmol, 1,0 equiv.) y 3-ciclopentilacrilonitrilo (35 mg, 0,29 mmol, 2,5 equiv., preparado a partir de la etapa A del Ejemplo 1) en acetonitrilo se le añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (35 mg, 0,23 mmol, 2,0 equiv.) a temperatura ambiente. El líquido de reacción se agitó durante 5 h a temperatura ambiente, después se calentó a 60 °C y se agitó durante una noche. Después de que se enfriase el líquido de reacción a temperatura ambiente, el líquido de reacción se diluyó con salmuera y acetato de etilo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (13 mg, rendimiento del 24 %).

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,86 (1H, s), 8,24 (1H, s), 7,42 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,10-7,19 (1H, s a), 6,77 (1H, d, J = 3,6 Hz), 5,69 (2H, s), 4,80 (2H, s), 4,20-4,28 (1H, m), 3,55 (2H, t, J = 8,4 Hz), 3,11 (1H, dd, J = 17,2 Hz, 8,0 Hz), 2,95 (1H, dd, J = 17,2 Hz, 4,0 Hz), 2,61-2,69 (1H, m), 1,93-2,02 (1H, m), 1,58-1,79 (4H, m), 1,28-1,33 (3H, m), 0,93 (2H, t, J = 8,4 Hz), -0,05 (9H, s).

15 m/z = 467 [M+1]⁺.

Etapa D: 3-ciclopentil-3-[3-(hidroximetil)-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il) -1H-pirazol-1-il]propionitrilo

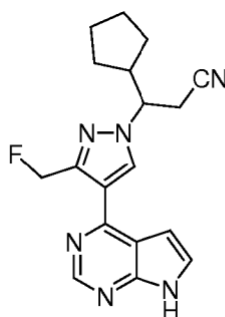


20 Se disolvió 3-ciclopentil-3-[3-(hidroximetil)-4-(7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propionitrilo (13 mg, 0,028 mmol) en acetonitrilo (1 ml) y agua (1 ml) y se añadió LiBF₄ (54 mg, 0,58 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a 90 °C y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió una solución de amoníaco y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla resultante se diluyó con salmuera y acetato de etilo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (6 mg, rendimiento del 64 %), en forma de un sólido de color blanquecino.

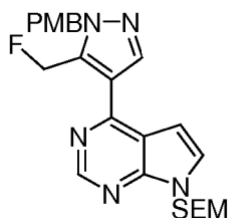
25 RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,26 (1H, s), 8,85 (1H, s), 8,25 (1H, s), 7,41 (1H, d, J = 3,2 Hz), 6,75 (1H, d, J = 3,2 Hz), 4,81 (2H, s), 4,21-4,27 (1H, m), 3,11 (1H, dd, J = 17,2 Hz, 8,0 Hz), 2,96 (1H, dd, J = 17,2 Hz, 3,6 Hz), 2,61-2,67 (1H, m), 1,95-2,04 (1H, m), 1,57-1,78 (4H, m), 1,28-1,33 (3H, m).

30 m/z = 337 [M+1]⁺.

Ejemplo de referencia 29: 3-ciclopentil-3-[3-(fluorometil)-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il) -1H-pirazol-1-il]propionitrilo



Etapa A: 4-[5-(fluorometil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il]-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina



5

A una solución de [1-(4-metoxibencil)-4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-5-il]metanol (78 mg, 0,17 mmol, 1,0 equiv., preparado a partir de la etapa A del Ejemplo 28) en tetrahidrofurano seco (5 ml) se le añadió trifluoruro de dietilamino azufre (54 mg, 0,34 mmol, 2,0equiv.) en agitación en un baño de hielo. El líquido de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió añadiendo bicarbonato sódico saturado y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título.

10

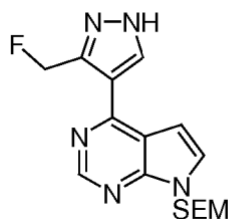
RMN de ^1H (CDCl_3): δ 8,86 (1H, s), 8,15 (1H, s), 7,39 (1H, d, $J = 3,6$ Hz), 7,25 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,88 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,81 (1H, d, $J = 3,6$ Hz), 6,02 (2H, d, $J = 48,4$ Hz), 5,68 (2H, s), 5,48 (2H, s), 3,80 (3H, s), 3,55 (2H, t, $J = 8,4$ Hz), 0,92 (2H, t, $J = 8,4$ Hz), -0,05 (9H, s).

15

$m/z = 468$ $[\text{M}+1]^+$.

Etapa B: 4-[3-(fluorometil)-1H-pirazol-4-il]-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina

20



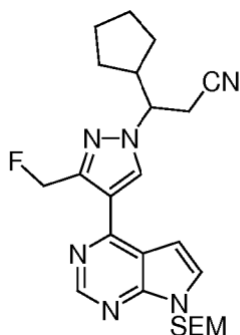
A 4-[5-(fluorometil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il]-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (1,0 equiv.) en un disolvente mezcla de acetonitrilo (1,5 ml) y agua (1,5 ml) se le añadió nitrato de amonio cérico (3,0 equiv.) en agitación en un baño de hielo. El líquido de reacción se agitó durante 7 h a 0 °C, se diluyó con salmuera y acetato de etilo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título.

25

$m/z = 348$ $[\text{M}+1]^+$.

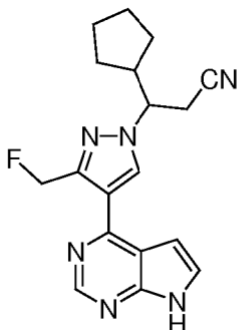
30

Etapa C: 3-ciclopentil-3-[3-(fluorometil)-4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propionitrilo



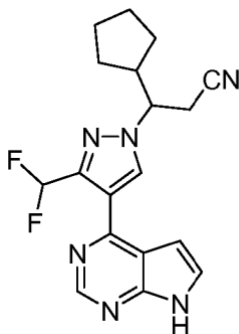
5 A una solución de 4-[3-(fluorometil)-1H-pirazol-4-il]-7-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (1,0 equiv.) y 3-ciclopentilacrilonitrilo (2,5 equiv., preparado a partir de la etapa A del Ejemplo 1) en acetonitrilo, se le
 10 añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (2,0 equiv.) a temperatura ambiente. El líquido de reacción se agitó durante 5 h a temperatura ambiente, después se calentó a 60 °C y se agitó durante una noche. Después de que se enfriase el líquido de reacción a temperatura ambiente, el líquido de reacción se diluyó con salmuera y acetato de etilo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título.
 m/z = 469 [M+1]⁺.

Etapa D: 3-ciclopentil-3-[3-(fluorometil)-4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propionitrilo

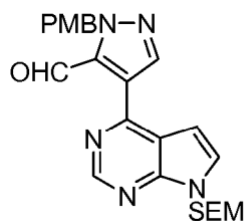


15 Se disolvió 3-ciclopentil-3-[3-(fluorometil)-4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propionitrilo (1,0 equiv.) en acetonitrilo (1 ml) y agua (1 ml) y se añadió LiBF₄ (10,0 equiv.). La mezcla se agitó durante una noche a 90 °C y se enfrió a temperatura ambiente. Después de añadirse una solución de amoniaco, la mezcla se agitó durante 2 h. Se añadieron salmuera y acetato de etilo y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La
 20 fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del Ejemplo 29.
 m/z = 339 [M+1]⁺.

25 Ejemplo de referencia 30: 3-ciclopentil-3-[3-(difluorometil)-4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propionitrilo



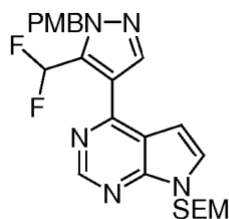
Etapa A: 1-(4-metoxibencil)-4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-5-formaldehído



5 A una solución de 1-(4-metoxibencil)-4-(7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil) -7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-5-formiato de etilo (1,0 equiv., preparado a partir de la etapa D del Ejemplo 26) en tolueno seco (5 ml) se le añadió hidruro de diisobutil aluminio (1,2 equiv., 1 M en tolueno) bajo la protección de gas nitrógeno a -78 °C. El líquido de reacción se agitó durante 1 h a -78 °C. La reacción se interrumpió añadiendo una solución saturada de tartrato de potasio y sodio, la mezcla resultante se agitó durante 15 min, y después se extrajo con éter etílico. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título.

10 $m/z = 464 [M+1]^+$.

Etapa B: 4-[5-(difluorometil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il]-7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina

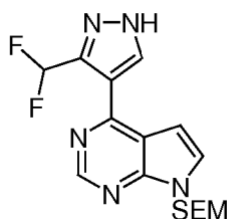


15 A una solución de 1-(4-metoxibencil)-4-(7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-5-formaldehído (1,0 equiv.) en tetrahidrofurano seco (5 ml) se le añadió reactivo DAST (trifluoruro de dietilamino azufre, 4,0 equiv.) en agitación en un baño de hielo. El líquido de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió añadiendo bicarbonato sódico saturado y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo.

20 La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título.

$m/z = 486 [M+1]^+$.

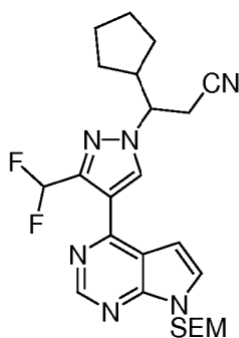
25 Etapa C: 4-[3-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil) -7H-pirrol[2,3-d]pirimidina



30 A 4-[5-(difluorometil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il]-7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (1,0 equiv.) en un disolvente mezcla de acetonitrilo (1,5 ml) y agua (1,5 ml) se le añadió nitrato de amonio cérico (3,0 equiv.) en agitación en un baño de hielo. El líquido de reacción se agitó durante 7 h a 0 °C, se diluyó con salmuera y acetato de etilo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título.

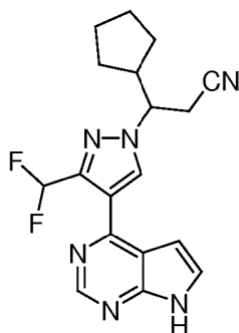
35 $m/z = 366 [M+1]^+$.

Etapa D: 3-ciclopentil-3-[3-(difluorometil)-4-(7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil) -7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propionitrilo



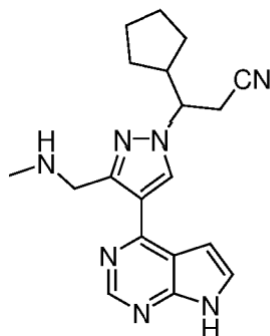
5 A una solución de 4-[3-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-7-([2-(trimetilsilil)etoxi] metil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (1,0 equiv.) y 3-ciclopentilacrilonitrilo (2,5 equiv., preparado a partir de la etapa A del Ejemplo 1) en acetonitrilo se le
 10 añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (2,0 equiv.) a temperatura ambiente. El líquido de reacción se agitó durante 5 h a temperatura ambiente, después se calentó a 60 °C y se agitó durante una noche. Después de que se enfriase el líquido de reacción a temperatura ambiente, el líquido de reacción se diluyó con salmuera y acetato de etilo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título.
 m/z = 487 [M+1]⁺.

Etapa E: 3-ciclopentil-3-[3-(difluorometil)-4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propionitrilo

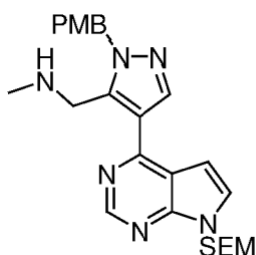


15 Se disolvió 3-ciclopentil-3-[3-(difluorometil)-4-(7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propionitrilo (1,0 equiv.) en acetonitrilo (1 ml) y agua (1 ml) y se añadió LiBF₄ (10,0 equiv.). La mezcla se agitó durante una noche a 90 °C y se enfrió a temperatura ambiente. Después de añadirse una solución de amoníaco, la mezcla se agitó durante 2 h. Se añadieron salmuera y acetato de etilo y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La
 20 fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del Ejemplo 30.
 m/z = 357 [M+1]⁺.

25 Ejemplo de referencia 31: 3-ciclopentil-3-[3-[(metilamino)metil]-4-(7H-pirrol[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propionitrilo



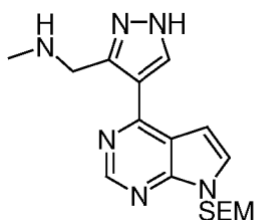
30 Etapa A: 1-[1-(4-metoxibencil)-4-(7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrol [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-5-il]-N-metilmetilamina



5 A una solución de 1-(4-metoxibencil)-4-(7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-5-formaldehído (1,0 equiv., preparado a partir de la etapa A del Ejemplo 30), ácido acético (1 equiv.) y acetaldehído (40 %, 1,0 equiv.) en 1,2-dicloroetano, se le añadió cianoborohidruro sódico (2,0 equiv.) a temperatura ambiente. El baño de hielo se retiró y la solución se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió añadiendo cloruro de amonio saturado. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título.

10 $m/z = 479 [M+1]^+$.

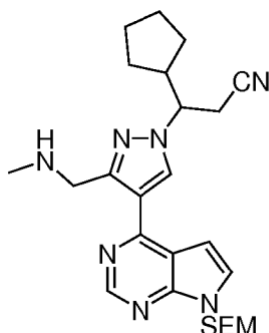
Etapa B: N-metil-1-[4-(7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-il]metil-amina



15 A 1-[1-(4-metoxibencil)-4-(7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-5-il]-N-metilmetilamina (1,0 equiv.) en un disolvente mezcla de acetonitrilo (1,5 ml) y agua (1,5 ml) se le añadió nitrato de amonio cérico (3,0 equiv.) en agitación en un baño de hielo. El líquido de reacción se agitó durante 7 h a 0 °C, se diluyó con salmuera y acetato de etilo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título.

20 $m/z = 359 [M+1]^+$.

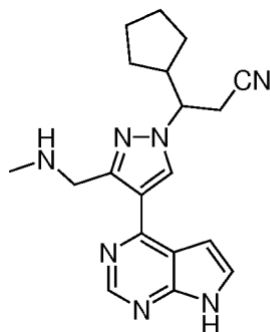
25 Etapa C: 3-ciclopentil-3-[3-[(metilamino)metil]-4-(7-([2-(trimetilsilil)etoxi] metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propionitrilo



30 A una solución de N-metil-1-[4-(7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-il]metilamina (1,0 equiv.) y 3-ciclopentilacrilonitrilo (2,5 equiv., preparado a partir de la etapa A del Ejemplo 1) en acetonitrilo se le añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (2,0 equiv.) a temperatura ambiente. El líquido de reacción se agitó durante 5 h a temperatura ambiente, después se calentó a 60 °C y se agitó durante una noche. Después de que se enfriase el líquido de reacción a temperatura ambiente, el líquido de reacción se diluyó con salmuera y acetato de etilo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título.

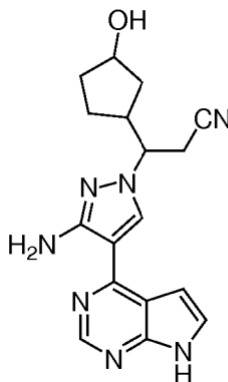
35 $m/z = 480 [M+1]^+$.

Etapa D: 3-ciclopentil-3-[3-[(metilamino)metil]-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin -4-il)-1H-pirazol-1-il]propionitrilo

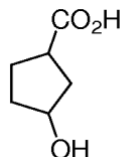


- 5 Se disolvió 3-ciclopentil-3-{3-[(metilamino)metil]-4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il}propionitrilo (1,0 equiv.) en acetonitrilo (1 ml) y agua (1 ml) y se añadió LiBF₄ (1,0 equiv.). La mezcla se agitó durante una noche a 90 °C y se enfrió a temperatura ambiente. Después de añadirse una solución de amoníaco, la mezcla se agitó durante 2 h. Se añadieron salmuera y acetato de etilo y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del Ejemplo 31.
- 10 m/z = 350 [M+1]⁺.

Ejemplo 32: 3-[3-amino-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-(3-hidroxilciclopentil)propionitrilo

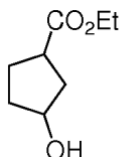


- 15 Etapa A: ácido 3-hidroxilciclopentano carboxílico



- 20 A una solución de ácido 3-carbonilciclopentano carboxílico (3,7 g, 28,9 mmol) en metanol se le añadió borohidruro sódico (1,64 g, 43,2 mmol) en lotes en un baño de hielo. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción, se añadió una solución 1 M de ácido clorhídrico al líquido de reacción para interrumpir la reacción. El disolvente se retiró para dar un producto en bruto el cual se usó directamente en la siguiente etapa.

- 25 Etapa B: 3-hidroxilciclopentano formiato de etilo

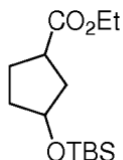


- 30 A una solución del producto en bruto obtenido a partir de la etapa A en etanol se le añadió ácido sulfúrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se hizo reaccionar durante una noche a 90 °C. Después de que se completase la reacción, la

reacción se interrumpió añadiendo bicarbonato sódico saturado y se retiró etanol. Se añadió agua al concentrado, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo y se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo = 1/5) para dar 3-hidroxiciclopentano formiato de etilo racémico (2,27 g, rendimiento del 50 %).

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,30-4,34 (m, 1H), 4,10-4,18 (m, 2H), 2,82-2,90 (m, 1H), 1,60-2,20 (m, 7H), 1,20-1,29 (m, 3H).

Etapa C: 3-*tert*-butildimetilsiloxiciclopentano formiato de etilo

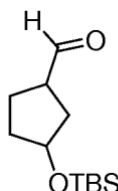


10 A una solución de 1H-imidazol (1,96 g, 28,73 mmol) y cloruro de *tert*-butildimetilsililo (2,17 g, 14,37 mmol) en DMF se le añadió 3-hidroxiciclopentano formiato de etilo (2,27 g, 14,37 mmol). La mezcla se agitó durante una noche hasta que se completó la reacción de los materiales de partida. El líquido de reacción se extrajo con n-hexano y el extractante se lavó con agua tres veces y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró para dar 3-*tert*-butildimetilsiloxiciclopentano formiato de etilo racémico (3,92 g, 100 %).

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,10-4,19 (m, 1H), 4,05-4,09 (m, 2H), 2,64-2,68 (m, 1H), 2,00-2,07 (m, 2H), 1,62-1,86 (m, 4H), 1,19-1,23 (m, 3H), 0,82-0,87 (m, 10H), -0,02-0,06 (m, 6H).

Etapa D: 3-*tert*-butildimetilsiloxiciclopentano formaldehído

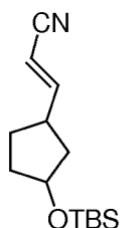
20



25 A -78 °C, a una solución de 3-*tert*-butildimetilsiloxiciclopentano formiato de etilo racémico (3,92 g) en n-hexano se le añadió gota a gota una solución 1,2 M de hidruro de diisobutil aluminio en tolueno y la solución resultante se hizo reaccionar durante 1 h. Después de completarse la reacción, la reacción se interrumpió añadiendo metanol. La mezcla se lavó con bicarbonato sódico saturado y se secó sobre sulfato sódico. El resultante se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo = 1:30) para dar el producto diana (2,34 g, rendimiento del 65 %).

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,64 (s, 1H), 4,29-4,31 (m, 1H), 2,64-2,68 (m, 1H), 1,56-2,13 (m, 6H), 0,82-0,87 (m, 10H), 0,00-0,15 (m, 6H).

Etapa E: 3-[3-(*tert*-butildimetilsiloxi)ciclopentil]acrilonitrilo

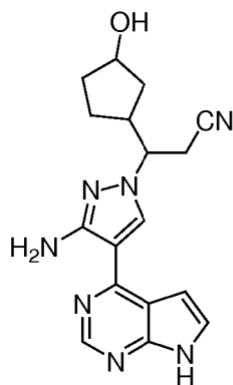


35 A una solución de *tert*-butóxido potásico (246,8 mg, 2,2 mmol) en tetrahidrofurano se le añadió cianometil fosfato de dietilo (426,0 mg, 2,4 mmol) en un baño de hielo. El baño de hielo se retiró, y la solución se agitó durante 15 min a temperatura ambiente y se enfrió de nuevo a 0 °C. Se añadió gota a gota 3-*tert*-butildimetilsiloxiciclopentano formaldehído (458,0 mg, 2,0 mmol) a la solución y la solución resultante se hizo reaccionar durante 1 h a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó. El resultante se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo = 1/60) para dar el producto diana (435 mg, rendimiento del 87 %).

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,50-6,80 (m, 1H), 5,16-5,29 (m, 1H), 4,27-4,33 (m, 1H), 2,64-2,68 (m, 1H), 1,40-2,13 (m, 6H), 0,85-0,89 (m, 10H), 0,00-0,07 (m, 6H).

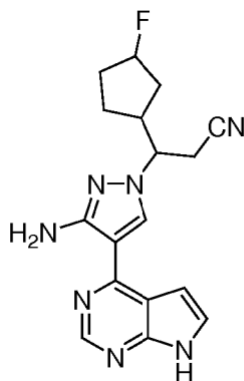
Etapa F: 3-[3-amino-4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-(3-hidroxiciclopentil)propionitrilo

45

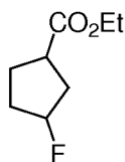


5 A una solución de 3-[3-(*tert*-butildimetilsilo)ciclopentanyl]acrilonitrilo en acetonitrilo se le añadieron 4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-3-amino-1H-pirazol (preparado a partir de la etapa F del Ejemplo 1) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno y la mezcla se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. Después de que se completase la reacción de los materiales de partida, la mezcla resultante se concentró, se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/n-hexano = 1/15), y después, se trató con ácido trifluoroacético al 20 % en diclorometano durante 3 h. El líquido resultante se evaporó y se trató con una cantidad excesiva de una solución de etilen diamina en metanol durante una noche. La mezcla resultante se agitó con etanol/agua/ácido clorhídrico concentrado (10:4:3 de proporción de volumen) durante 3 h para retirar los grupos TBS restantes. El resultante se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del Ejemplo 32.
10 m/z = 338 [M+1]⁺.

15 Ejemplo 33: 3-[3-amino-4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-(3-fluorociclopentil)propionitrilo

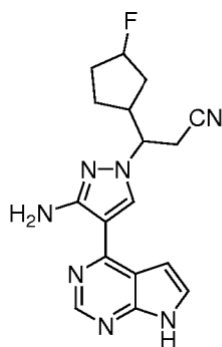


Etapa A: 3-fluorociclopentano formiato de etilo



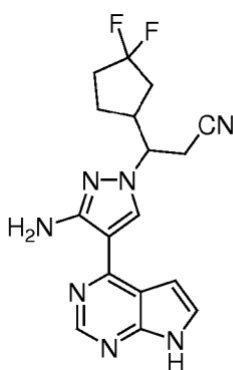
20 A una solución de 3-hidroxiciclopentano formiato de etilo (1,0 equiv., preparado a partir de la etapa B del Ejemplo 32) en tetrahidrofurano seco (5 ml) se le añadió trifluoruro de dietilamino azufre (2,0 equiv.) en agitación en un baño de hielo. El líquido de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió añadiendo bicarbonato sódico saturado y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título.
25

30 Etapa B: 3-[3-amino-4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-(3-fluorociclopentil)propionitrilo



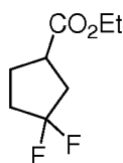
5 El compuesto del Ejemplo 33 se preparó de acuerdo con los procedimientos en las etapas D-F del Ejemplo 32, excepto que 3-*tert*-butildimetilsiloxiciclopentano formiato de etilo se reemplazó con 3-fluorociclopentano formiato de etilo. $m/z = 340 [M+1]^+$.

Ejemplo 34: 3-[3-amino-4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-(3,3-difluorociclopentil)propionitrilo



10

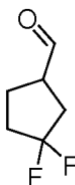
Etapa A: 3,3-difluorociclopentano formiato de etilo



15 A una solución de 3-carbonilciclopentano formiato de etilo (1,0 equiv.) en tetrahidrofurano seco (5 ml), se le añadió trifluoruro de di-etilamino azufre (4,0 equiv.) en agitación en un baño de hielo. El líquido de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió añadiendo bicarbonato sódico saturado y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título.

20

Etapa B: 3,3-difluorociclopentano formaldehído



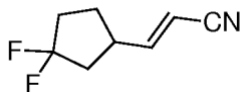
25

A una solución de 3,3-difluorociclopentano formiato de etilo (1,0 equiv.) en tolueno seco (5 ml) se le añadió hidruro de diisobutil aluminio (1,2 equiv., 1 M en tolueno) bajo la protección de gas nitrógeno a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. El líquido de reacción se agitó durante 1 h a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. La reacción se interrumpió añadiendo una solución saturada de tartrato de potasio y sodio, y la mezcla resultante se agitó durante 15 min y después se extrajo con éter etílico. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se

30

separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título.

Etapa C: 3-(3,3-difluorociclopentil)acrilonitrilo



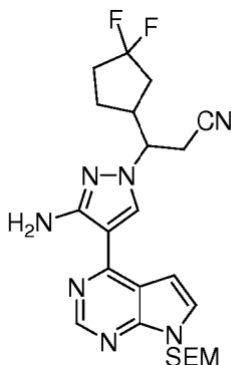
5

A una solución de *tert*-butóxido potásico 1,0 M (1,2 equiv.) en tetrahidrofurano recientemente destilado se le añadió gota a gota una solución de cianometilfosfonato de dietilo (1,2 equiv.) en tetrahidrofurano en agitación en un baño de hielo. El baño de hielo se retiró y los reactivos se agitaron durante 0,5 h a temperatura ambiente. Después, se añadió gota a gota 3,3-difluorociclopentano formaldehído (1,0 equiv.) en enfriamiento de un baño de hielo. Después de completarse la adición, los reactivos se agitaron durante una noche a temperatura ambiente, después se inactivaron añadiendo agua y se extrajeron con acetato de etilo dos veces. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 3-(3,3-difluorociclopentil)acrilonitrilo.

10

15

Etapa D: 3-[3-amino-4-(7-{ [2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-(3,3-difluorociclopentil)propionitrilo



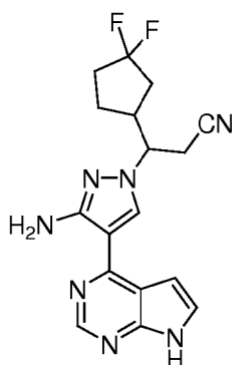
20

En agitación a temperatura ambiente, a una solución de 4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-3-amino-1H-pirazol (1,0 equiv., preparado a partir de la etapa F del Ejemplo 1) en acetonitrilo se le añadió 3-(3,3-difluorociclopentil)acrilonitrilo (2,52 equiv.), y después se añadió DBU (2,1 equiv.). El líquido de reacción se protegió con gas nitrógeno y se agitó durante una noche a 70 °C. Después de que se enfriase el líquido de reacción a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió añadiendo agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título. $m/z = 488 [M+1]^+$.

25

30

Etapa E: 3-[3-amino-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-(3,3-difluorociclopentil)propionitrilo



El compuesto del Ejemplo 34 se preparó retirando SEM de acuerdo con la etapa H del Ejemplo 1, excepto que 3-[3-amino-4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo se reemplazó con 3-[3-amino-4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-(3,3-difluorociclopentil)propionitrilo.

35

$m/z = 358 [M+1]^+$.

Ensayos de actividad biológica

5 1. Ensayo de actividad enzimática (CI_{50}) de compuestos

Se estableció una plataforma de prueba para la actividad quinasa de JAK2 (tipo silvestre y tipo mutante V617F) basada en el ensayo de fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTRF) y las actividades de los compuestos se probaron usando la plataforma. Los compuestos se sometieron a diluciones en gradiente de tres veces con DMSO al 100 % con una concentración inicial de 1 mM (11 diluciones en total). Se añadieron 4 ml de cada dilución a 96 ml de tampón de reacción (HEPES 50 mM, pH 7,4, MgCl 10 mM₂, EGTA 1 mM, Tween-20 al 0,01 %, BAS al 0,005 %, DTT 2 mM) y se mezcló homogéneamente. Después se añadieron 2,5 ml del líquido resultante a una placa de 384 pocillos (OptiPlate-384, disponible de PerkinElmer) y después se añadieron 5 ml de quinasa JAK2 (disponible de Carna). La mezcla se mezcló de manera homogénea mediante centrifugación. Después se añadieron 2,5 ml de una mezcla de ATP (la concentración final es el valor K_m correspondiente) y péptido TK (HTRF® KinEASE™-TK, disponible de Cisbio) para iniciar la reacción (el volumen total de reacción es de 10 ml). La placa de 384 pocillos se colocó en una incubadora y se dejó que la reacción se llevara a cabo durante 120 min a 23 °C. Después la reacción se terminó añadiendo 5 ml de anticuerpo anti-fosfotirosina marcado con criptato de Eu3+ (disponible en Cisbio) y 5 ml de Streptavidin-XL-665 (HTRF® KinEASE™-TK, disponible de Cisbio). La placa se incubó en la incubadora durante 1 h y después se leyeron los valores de fluorescencia en Envision (disponible de PerkinElmer). La longitud de onda de excitación fue de 320 nm y las longitudes de onda de emisión para la detección fueron 665 nm y 620 nm. La actividad enzimática se representó mediante una relación de las dos lecturas en las dos longitudes de onda de emisión. La actividad enzimática para cada compuesto se probó a 11 concentraciones y los valores de CI_{50} de los compuestos se obtuvieron calculando los datos usando el software GraFit6.0 (Erithacus Software).

25

2. Ensayo de actividad de proliferación celular (CI_{50}) de compuestos

La línea celular de leucemia humana HEL (disponible de Beijing Cuizhu Biotechnology LLC) se incubó con medio de cultivo 1640 suplementado con 10 % de FBS (suero de ternero fetal) y 1 % de P/S (penicilina/estreptomina) en una incubadora (37 °C, CO₂ al 5 %). En las pruebas de compuestos, las células HEL se sembraron en placas de 96 pocillos (Corning) a una densidad de 3000 células/195 ml por pocillo. Los compuestos se sometieron a diluciones en gradiente de tres veces con una concentración inicial de 10 mM (11 diluciones en total). Se añadieron 4 ml de cada dilución a 96 ml de medio de cultivo 1640 para producir una dilución 253 de compuestos. Después se añadieron 5 ml del líquido resultante a 195 ml del medio de cultivo celular (la concentración final en DMSO es el 0,1 %, v/v). Después de 72 h de tratamiento, se añadieron 35 ml de CellTiter-Blue® (disponible de Promega). Las señales fluorescentes se detectaron en Flex Station3 (Molecular Devices) de acuerdo con los protocolos descritos en las instrucciones. Los valores de CI_{50} de los compuestos para inhibir la proliferación celular se calcularon usando GraphPad Prism 5.0.

35

Los compuestos preparados anteriormente se ensayaron de acuerdo con los ensayos biológicos descritos en el presente documento, y los resultados de los mismos se muestran a continuación.

40

1. Actividad inhibitoria (CI_{50}) de compuestos contra el tipo silvestre (TS) y el tipo mutante (V617F) de la quinasa JAK2

N.º de Ejemplo o de Ejemplo de Referencia	CI_{50} de JAK2 ^{TS} (nM)	CI_{50} de JAK2 ^{V617F} (nM)
Ruxolitinib	<20	<20
1	<20	<20
2	<100	-
3	<20	-
5	<20	-
6	<20	-
7	<20	<20
9	<20	-
10	<20	-
11	<20	-
12	<20	-
13	<20	-

(continuación)

N.º de Ejemplo o de Ejemplo de Referencia	CI ₅₀ de JAK2 ^{TS} (nM)	CI ₅₀ de JAK2 ^{V617F} (nM)
14	<20	-
15	<20	-
16	<100	-
17	<20	-
18	<1000	-
19	<20	-
24	<20	-
25	<20	-
26	<20	-
27	<20	-
28	<20	-

2. Actividad de una parte de los compuestos en la inhibición de la proliferación de la línea celular de linfoma humano HEL (JAK2^{V617F}) (CI₅₀)

5

N.º de ejemplo	Ruxolitinib	7
CI ₅₀ (nM) para células HEL (JAK2 ^{V617F})	<200	<200

Puede verse a partir de los datos de las tablas anteriores que la actividad inhibitoria enzimológica y citológica de los compuestos de los ejemplos de la presente solicitud son comparables a las de Ruxolitinib.

10 3. Ensayo de efectividad en modelo de tumor de xenoinjerto subcutáneo de ratón

Los ratones desnudos Balb/c de grado SPF son hembras y tienen 5-6 semanas de edad. Se inyectaron 0,1 ml de la suspensión de células Ba/F3-JAK2V617F en medio de cultivo sin suero (que contiene 1310⁷ células, 50 % MatriGel) por vía subcutánea en el flanco derecho de cada ratón. Cuando el volumen tumoral promedio alcanzó unos 500 mm³, se sacrificaron los ratones portadores de tumores. Los tejidos tumorales se recogieron asépticamente y se cortaron en trozos pequeños, que se implantaron subcutáneamente en ambos flancos de ratones desnudos Balb/c. Cuando el volumen tumoral promedio alcanzó unos 100 mm³, cada ratón se marcó de acuerdo con los números de serie, y se midieron el tamaño de los tumores y el peso corporal, respectivamente. Estos ratones se asignaron aleatoriamente de pequeños a grandes en términos de volumen tumoral, y cada grupo de animales se ajustó de forma apropiada para hacer que los pesos corporales medios de los grupos estuvieran en un mismo nivel. Cinco grupos fueron el grupo de control negativo, el grupo de control positivo, el grupo de dosis baja, el grupo de dosis moderada y el grupo de dosis alta, respectivamente, y cada grupo tiene cinco ratones. La administración se inició el día de la asignación, dos veces al día durante 14 días. Durante la administración, los volúmenes de los tumores y los pesos corporales se midieron dos veces por semana. Los ratones se sacrificaron al final del experimento y el bazo se aisló y se pesó.

25

Durante el experimento, se midieron el diámetro largo máximo (L) y el diámetro transversal máximo en la dirección vertical (W) del tumor para calcular el volumen tumoral (V) según $V \text{ (mm}^3\text{)} = L3W^2/2$. Relación de inhibición del crecimiento tumoral TGI (%) = $100 \% \cdot 3 (1 - (T_t - T_0)/(V_t - V_0))$, en donde T_t representa el volumen tumoral promedio medido cada vez en el grupo de tratamiento; T₀ representa el volumen tumoral promedio del grupo de tratamiento cuando se asigna; V_t representa el volumen tumoral medio medido cada vez en el grupo de control; V₀ representa el volumen tumoral medio del grupo de control cuando se asigna.

30

Los resultados se muestran en la tabla a continuación.

Compuesto	Dosis (mg/kg)	Vía de administración	Frecuencia de administración	TGI (%)			
				3 d	7 d	10 d	14 d
Ruxolitinib	100	PO	DVD	47,96	47,23	77,72	64,45
	25	PO	DVD	45,45	16,85	54,49	40,74
Clorhidrato del compuesto del Ejemplo 5	50	PO	DVD	41,77	43,60	65,19	68,40
	100	PO	DVD	91,62	79,76	89,37	85,76

Puede verse a partir de los datos mostrados en la tabla que se analizó el clorhidrato del compuesto del Ejemplo 5 para el efecto inhibidor del tumor *in vivo* en el modelo de ratones portadores de tumor Ba/F3-JAK2V617F, y se encuentra que exhibe un efecto inhibidor dependiente de la dosis sobre el crecimiento del tumor Ba/F3-JAK2V617F, y el efecto de supresión del tumor es muy notable. Después de que el clorhidrato del compuesto del Ejemplo 5 (100 mg/kg) se administró por vía oral dos veces al día durante 14 días, la tasa de inhibición del crecimiento tumoral (TGI) alcanzó el 85,8 %, mientras que para el control positivo Ruxolitinib (100 mg/kg) en condiciones equivalentes, la tasa de inhibición del crecimiento tumoral (TGI) fue sólo del 64,5 %. El clorhidrato del compuesto del Ejemplo 5 (50 mg/kg) también exhibe un notable efecto de supresión tumoral y el TGI alcanzó el 68,4 %, que es comparativo con el efecto de supresión tumoral del control positivo Ruxolitinib (100 mg/kg). Significa que el clorhidrato del compuesto del Ejemplo 5 tiene un efecto de supresión de tumores muy significativo y es muy superior al Ruxolitinib.

Ensayo farmacocinético

15 Ensayo farmacocinético en ratas SD macho/hembra adultas

Las ratas SD macho/hembra estaban disponibles en Beijing Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd., y el fosfato de Ruxolitinib era casero. Las ratas se asignaron a tres ratas por grupo, y se les administró por vía oral por separado la suspensión de una muestra a probar (5 mg/kg o 15 mg/kg) mediante administración intragástrica única. Antes del experimento, los animales se mantuvieron en ayunas durante la noche, y el tiempo de ayuno fue desde 10 h antes de la administración hasta 4 h después de la administración. Después de la administración, se llevó a cabo el muestreo de sangre a las 0,25 h, 0,5 h, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h y 24 h. Después de narcotizar a los animales con isoflurano utilizando una máquina de anestesia para animales pequeños, se extrajeron 0,3 ml de sangre completa del plexo venoso del fondo de ojo y se colocaron en un tubo anticoagulante de heparina. A 4 °C, la muestra se centrifugó a 4000 rpm durante 5 min y el plasma se transfirió a un tubo de centrifuga y se conservó a -80 °C hasta que se inició el análisis. La muestra en plasma se extrajo por el método de precipitación de proteínas y el líquido del extracto se analizó por CL/EM/EM.

	Compuesto del Ejemplo 7	Fosfato de ruxolitinib ^b
Género de ratas	macho	macho
Dosis oral (mg/kg)	5	5
T _{1/2} (h)	0,5	NC
T _{máx} (h)	0,33	0,500
C _{máx} (ng/ml)	13,5	4,69
AUC _{INF_obs} (h*ng/ml)	20	3,33
Formulación	20 % de SBE	0,5 % de MC

Nota: b. los datos se obtienen de la revisión farmacológica publicada por la FDA (Food & Drug Administration de EE.UU.).

	Compuesto del Ejemplo 1	Fosfato de ruxolitinib ^a	Fosfato de ruxolitinib ^b
Género de ratas	hembra	hembra	hembra
Dosis oral (mg/kg)	15	15	15
T _{1/2} (h)	1,56	1,97	1,98
T _{máx} (h)	0,58	0,25	0,500
C _{máx} (ng/ml)	1903	107	267
AUC _{INF_obs} (h*ng/ml)	3088	94	336
Formulación	EtOH al 10 %+40 % de PEG400 + 50 % de H ₂ O	0,5 % de MC	0,5 % de MC

Nota: a. los datos son autocomprobados; b. los datos se obtienen de la revisión farmacológica publicada por la FDA (Food & Drug Administration de EE.UU.).

30 Puede verse en los datos farmacocinéticos que a la dosis equivalente, el compuesto del Ejemplo 1 y el compuesto del Ejemplo 7 tienen AUC y C_{máx} mucho más altos que los de Ruxolitinib, y sus propiedades farmacocinéticas son significativamente superiores a las de Ruxolitinib.

35 Las ratas SD hembra adultas sanas estaban disponibles en Beijing Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd. Las ratas se asignaron en dos grupos con tres ratas por grupo, y se les administró por vía oral por separado la suspensión de una muestra a probar (30 mg/kg) mediante administración intragástrica única. Antes del experimento, los animales se mantuvieron en ayunas durante la noche, y el tiempo de ayuno fue desde 10 h antes de la

5 administración hasta 4 h después de la administración. Después de la administración, se llevó a cabo el muestreo de sangre a las 0,25 h, 0,5 h, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h y 24 h. Después de narcotizar a los animales con isoflurano utilizando una máquina de anestesia para animales pequeños, se extrajeron 0,4 ml de sangre completa del plexo venoso del fondo de ojo y se colocaron en un tubo anticoagulante de heparina. A 4 °C, la muestra se centrifugó a 4200 rpm durante 5 min y el plasma se transfirió a un tubo de centrifuga y se conservó a -80 °C hasta que se inició el análisis. La muestra en plasma se extrajo por el método de precipitación de proteínas y el líquido del extracto se analizó por CL/EM/EM.

Parámetro	Unidad	Clorhidrato de compuesto del Ejemplo 5	Compuesto del Ejemplo 5	Ruxolitinib ^a
t _{1/2}	h	1,95	2,20	1,22
T _{máx}	h	0,33	0,58	0,50
C _{máx}	ng/ml	2347	2204	1143
AUC _{INFobs} h*	ng/ml	5757	6316	1345

Nota: a. los datos se obtienen de la revisión farmacológica publicada por la FDA (Food & Drug Administration de EE.UU.).

10 Los datos de PK de ratas (30 mg/kg PO) muestran que los datos de la base libre y el clorhidrato del compuesto del Ejemplo 5 son superiores a los de Ruxolitinib.

Ensayo farmacocinético en Beagles adultos

15 Cuatro Beagles adultos sanos, disponibles de Beijing Marshall Biotechnology Co., Ltd., se usaron en este estudio. El estudio se realizó dos veces: en la primera vez, los animales (dos machos y dos hembras) se administraron mediante una única inyección intravenosa a una dosis de 5 mg/kg; en la segunda vez, el mismo grupo de animales (dos machos y dos hembras) se administró por administración intragástrica única a una dosis de 10 mg/kg una semana después. Antes del experimento, los animales que se someterán a la administración intragástrica se mantuvieron en ayunas durante la noche, y el tiempo de ayuno fue de 10 horas antes de la administración a 4 horas después de la administración. El grupo de animales que fueron sometidos a la administración intravenosa eran libres de obtener alimento. Después de la administración, se llevó a cabo el muestreo de sangre a las 0,083 h, 0,25 h, 0,5 h, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h y 24 h en el grupo de administración intravenosa. Después de la administración, se llevó a cabo el muestreo de sangre a las 0,25 h, 0,5 h, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h y 24 h en el grupo de administración intragástrica. Después de que los animales fueron narcotizados ligeramente con isoflurano, se extrajeron 0,4 ml de sangre completa del plexo venoso orbitario con un tubo de recogida de sangre de vidrio y se colocaron en un tubo con anticoagulante de heparina. A 4 °C, la muestra se centrifugó a 4200 rpm durante 5 min y el plasma se transfirió a un tubo de centrifuga y se conservó a -80 °C hasta que se inició el análisis. La muestra en plasma se extrajo por el método de precipitación de proteínas y el líquido del extracto se analizó por CL/EM/EM.

Parámetro	Unidad	IV 5 mg/kg				PO 10 mg/kg			
		Compuesto del Ejemplo 5			Ruxolitinib ^a	Compuesto del Ejemplo 5			Ruxolitinib ^a
		hembra	macho	promedio	macho	hembra	macho	promedio	macho
t _{1/2}	h	3,65	3,64	3,64	2,5	3,03	3,04	3,03	2,2
AUC _{INF_obs}	h*ng/ml	11507	8192	9849	13776	27445	17517	22481	15716
Cl _{obs}	ml/h/kg	442	616	529	480	----	----	----	----
V _{ss_obs}	ml/kg	1860	2089	1974	1100	----	----	----	----
T _{máx}	h	----	----	----	----	1,13	0,25	0,69	2,0
C _{máx}	ng/ml	----	----	----	----	3975	3830	3903	3519
F	%	----	----	----	----	119	107	114	57

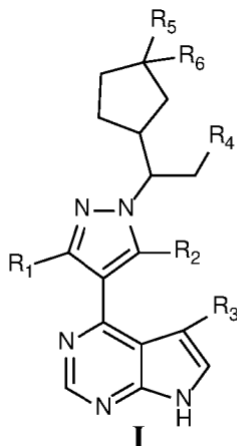
Nota: a. los datos se obtienen de la revisión farmacológica publicada por la FDA (Food & Drug Administration de EE.UU.).

35 Los datos farmacocinéticos de los perros (10 mg/kg PO, 5 mg/kg IV) muestran que el AUC del compuesto del Ejemplo 5 mediante administración IV es comparativo con el del control positivo Ruxolitinib, pero la biodisponibilidad del compuesto del Ejemplo 5 mediante administración oral es más superior a la del control positivo Ruxolitinib (114 % frente al 57 %).

REIVINDICACIONES

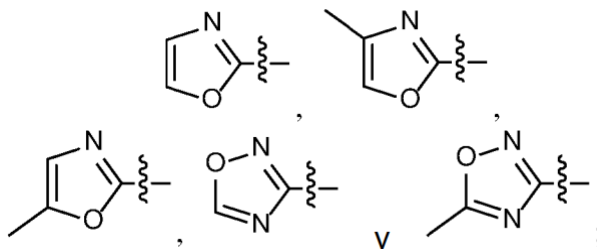
1. Un compuesto representado por la Fórmula (I), un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

5



en donde,

- 10 R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en -NR₇R₈, -NH-metilen-NR₉R₁₀, -NH-etilen-NR₉R₁₀, -NH-propilen-NR₉R₁₀, -NHCO-metilen-NR₉R₁₀, -NHCO-etilen-NR₉R₁₀, -NHCO-propilen-NR₉R₁₀, -NH-metilen-CO-NR₉R₁₀, -NH-etilen-CO-NR₉R₁₀, -NH-propilen-CO-NR₉R₁₀, -NHCO-metilen-COO-metilo, -NHCO-metilen-COO-etilo, -NHCO-metilen-COO-propilo, -NHCO-etilen-COO-metilo, -NHCO-etilen-COO-etilo, -NHCO-etilen-COO-propilo, -NHCO-propilen-COO-metilo, -NHCO-propilen-COO-etilo, -NHCO-propilen-COO-propilo, -NH-ciclopropilen-CO-NR₉R₁₀, -NH-ciclobutilen-CO-NR₉R₁₀, -NH-ciclopentilen-CO-NR₉R₁₀, -NH-vinilen-CONR₉R₁₀, -NH-propenilen-CONR₉R₁₀, -NH-alilen-CONR₉R₁₀, -NH-metilen-ciano, -NH-etilen-ciano, -NH-propilen-ciano y -NHCO-NH-R₁₁; y R₂ es H;
- 15 R₇ y R₈ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, alquilalilo C₁₋₆ y alquilsulfonilo C₁₋₆;
- 20 R₉ y R₁₀ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, hidroxilo, metilo, etilo y propilo; o R₉ y R₁₀ junto con el átomo de N al que están unidos, forman piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo;
- R₁₁ es un heteroarilo seleccionado entre el grupo que consiste en:



- 25 R₃ se selecciona entre el grupo que consiste en H y halo;
- R₄ se selecciona entre el grupo que consiste en ciano; y
- R₅ y R₆ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, hidroxilo y halo.

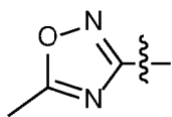
2. El compuesto representado por la Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

30 R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en -NR₇R₈, -NH-etilen-NR₉R₁₀, -NHCO-metilen-NR₉R₁₀, -NH-metilen-CO-NR₉R₁₀, -NH-etilen-CO-NR₉R₁₀, -NHCO-etilen-COO-etilo, -NH-ciclobutilen-CO-NR₉R₁₀, -NH-propenilen-CONR₉R₁₀, -NH-etilen-ciano y -NHCO-NH-R₁₁; y R₂ es H;

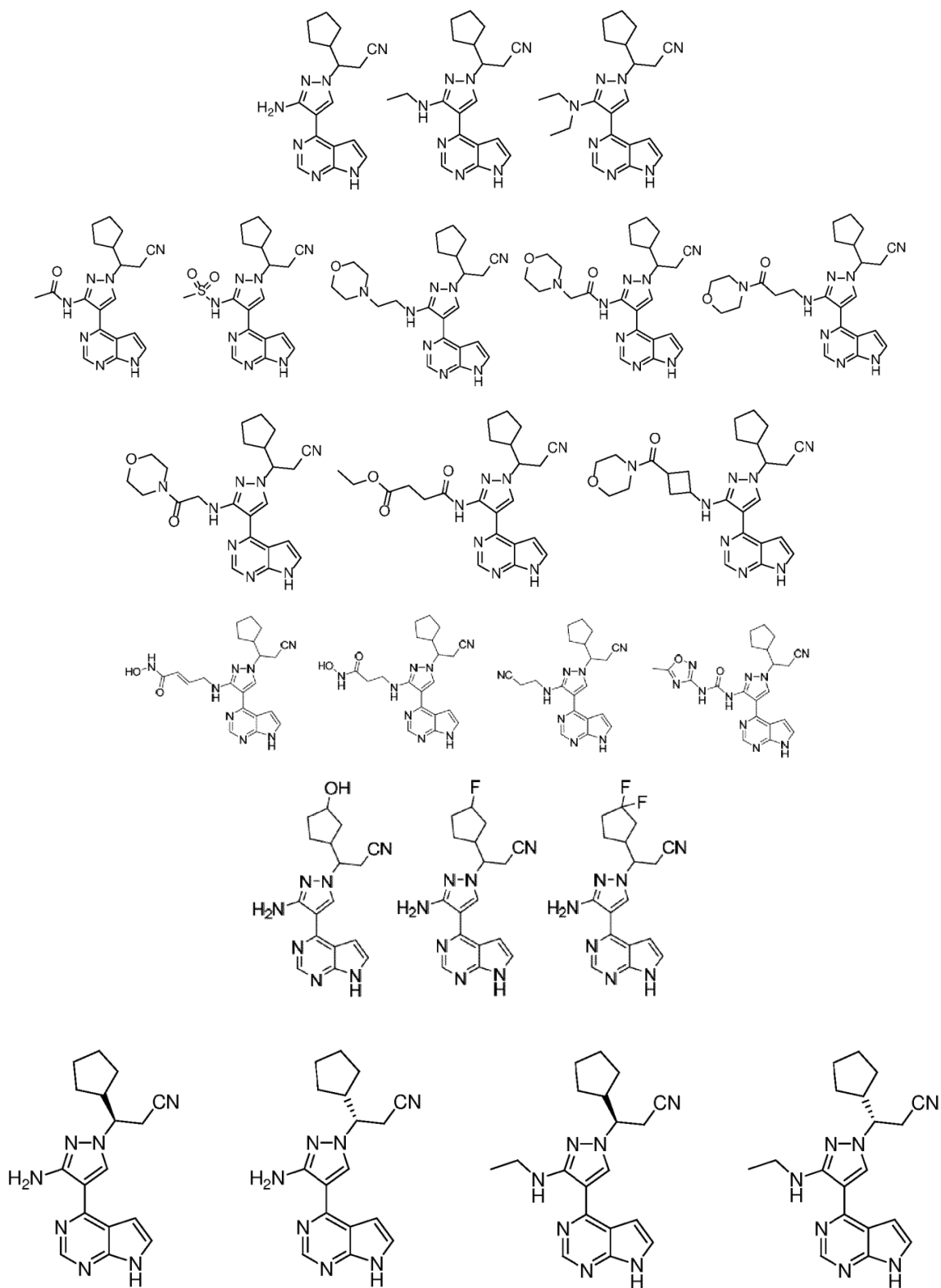
35 R₇ y R₈ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, etilo, acetilo y metilsulfonilo;

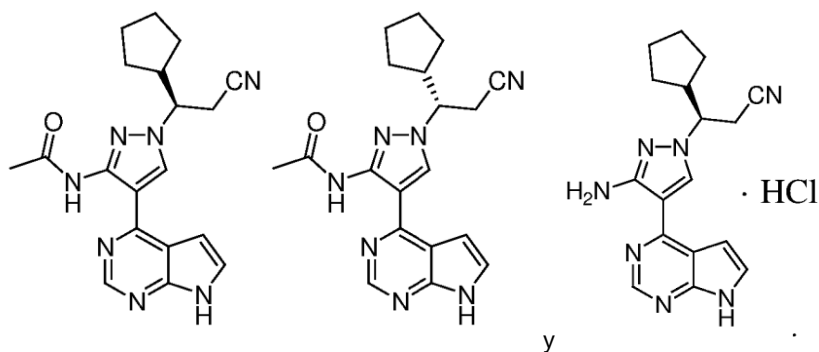
R₉ y R₁₀ cada uno de se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H e hidroxilo; o R₉ y R₁₀ junto con el átomo de N al que están unidos, forman morfolinilo; y

R₁₁ es



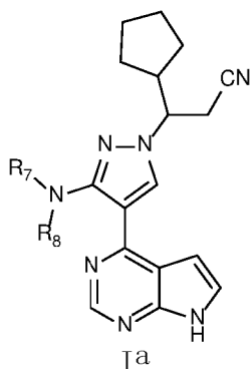
3. El compuesto representado por la Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde
- 5 R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en -NH₂, -NHC₂H₅, -N(C₂H₅)₂, -NHC(=O)CH₃, -NHSO₂CH₃, -NHCH₂CH₂-morfolinilo, -NHC(=O)CH₂-morfolinilo, -NHCH₂CH₂C(=O)-morfolinilo, -NHCH₂C(=O)-morfolinilo, -NHC(=O)CH₂CH₂C(=O)OC₂H₅, -NH-ciclobutil-C(=O)-morfolinilo, -NHCH₂CH=CHC(=O)NHOH, -NHCH₂CH₂C(=O)NHOH, -NHCH₂CH₂CN y -NHC(=O)NH-(5-metil-1,2,4-oxadiazolilo); y
- 10 R₂ es H.
4. El compuesto representado por la Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₃ se selecciona entre el grupo que consiste en H y Br.
- 15 5. El compuesto representado por la Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₅ y R₆ cada uno de se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, hidroxilo y F.
- 20 6. El compuesto representado por la Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el cual se selecciona entre el grupo que consiste en:





7. El compuesto representado por la Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto se representa por la Fórmula (Ia):

5



en donde, R_7 y R_8 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C_{1-6} , alquilalilo C_{1-6} y alquilsulfonilo C_{1-6} .

10

8. El compuesto representado por la Fórmula (Ia) de acuerdo con la reivindicación 7, un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_7 y R_8 cada uno de se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, acetilo, propionilo, butirilo, valerilo, hexanoílo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, butilsulfonilo, pentilsulfonilo y hexilsulfonilo.

15

9. El compuesto representado por la Fórmula (Ia) de acuerdo con la reivindicación 7, un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_7 es H; y R_8 se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, acetilo, propionilo, butirilo, valerilo, hexanoílo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, butilsulfonilo, pentilsulfonilo y hexilsulfonilo.

20

10. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

25

11. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de la reivindicación 10, para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por Janus quinasa, en donde la enfermedad mediada por Janus quinasa es un tumor.