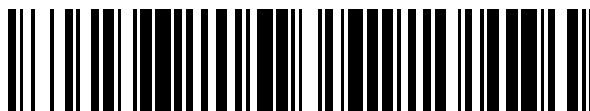


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 877 678**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.06.2017** **PCT/CN2017/088421**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.12.2017** **WO17215627**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.06.2017** **E 17812738 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.06.2021** **EP 3473625**

54 Título: **Método de preparación para un compuesto de pirrolopirimidina quiral**

30 Prioridad:

**16.06.2016 CN 201610432126**

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

**17.11.2021**

73 Titular/es:

**CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD. (33.3%)**  
**No. 369 Yuzhou South Road**  
**Lianyungang, Jiangsu 222062, CN;**  
**LIANYUNGANG RUNZHONG PHARMACEUTICAL CO., LTD. (33.3%) y**  
**CENTAURUS BIOPHARMA CO., LTD. (33.3%)**

72 Inventor/es:

**ZHANG, XIQUAN;**  
**ZHANG, AIMING;**  
**ZHOU, ZHOU;**  
**YAO, HUADONG y**  
**XIE, JIE**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 877 678 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

Método de preparación para un compuesto de pirrolopirimidina quiral

## Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

- 5 La presente solicitud reivindica la prioridad y beneficio de la Solicitud de Patente China No. 201610432126.5 presentada en la Administración de la Propiedad Intelectual Nacional China el 16 de junio de 2016.

## Campo técnico

La presente solicitud pertenece al campo de la síntesis farmacéutica, y, específicamente, la presente solicitud se refiere a un método de preparación de un compuesto de pirrolopirimidina quiral y un intermedio relacionado.

## Técnica anterior

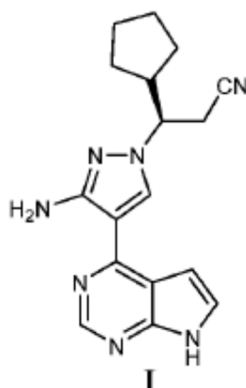
- 10 Las proteínas quinasas (PK), también denominadas proteínas fosfoquinasas, son un tipo de enzimas que catalizan la reacción de fosforilación de proteínas. Las proteínas quinasas ejercen sus funciones fisiológicas, incluyendo el crecimiento, supervivencia y diferenciación celulares, formación de órganos y cambio morfológico, neovascularización, reparación y regeneración de tejidos, catalizando la fosforilación de una proteína. Además de las funciones fisiológicas normales, muchas proteínas quinasas juegan un papel importante en las enfermedades humanas (tales como cáncer). Las proteínas
- 15 quinasas carcinogénicas, es decir, un subgrupo de proteínas quinasas, cuando están desreguladas, pueden causar la formación y crecimiento de tumores, y pueden causar además la metástasis y progresión de tumores. Hasta la fecha, las proteínas quinasas carcinogénicas son una de las dianas más importantes para el tratamiento de los cánceres.

- Las proteínas quinasas pueden clasificarse en de tipo receptor y de tipo no receptor. Una subfamilia del tipo no receptor de tirosinas quinasas (PTK) comprende la quinasa Janus (JAK). Respecto al tipo no receptor de tirosinas quinasas, se puede hacer referencia con detalle, p. ej., a Bolen JB., Non receptor tyrosine protein kinases, *Oncogene*. 1993, 8 (8): 2025-31.
- 20

- La quinasa Janus (JAK) es un tipo no receptor de tirosinas quinasas (PTK), que reside en células y transduce una señal de estimulación de citoquinas a través de la ruta JAK-STAT. Mediante la ruta JAK-STAT, una señal química del exterior de la célula se transduce en un promotor génico en ADN endonuclear a través de la membrana celular, y finalmente afecta
- 25 al ADN de la célula para cambiar su nivel de transcripción y actividad. La ruta JAK-STAT consiste principalmente en tres componentes: (1) un receptor; (2) quinasa Janus (JAK) y (3) un transductor de la señal y activador de la proteína de transcripción (STAT). El receptor puede activarse por interferón, interleuquina, factor de crecimiento u otro mensajero químico, y dicha activación da lugar a la fosforilación de JAK mismo. Después, la proteína STAT se une al receptor fosforilado, de manera que STAT se fosforila por JAK. Después de esto, la proteína STAT fosforilada se aísla del receptor,
- 30 después se dimeriza y transloca al núcleo de la célula, uniéndose de esta manera a un sitio específico del ADN 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).

- La familia JAK juega un papel en la regulación dependiente de citoquinas de la proliferación y función de las células implicadas en la respuesta inmune. Actualmente, existen cuatro miembros de la familia de JAK de mamíferos conocidos:
- 35 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 de JAK (JH) conservados. Uno de ellos es un dominio de quinasa catalítica funcional, y otro es un dominio de pseudoquinasa que ejerce de manera efectiva una función reguladora y/o actúa como un sitio de unión para las STAT (Scott, Godshall *et al.* 2002, *supra*).

- Actualmente, se ha informado de diversos inhibidores para la quinasa Janus. La solicitud de patente china No. 201410784461.2, presentada el 16 de diciembre de 2014, describe muchos inhibidores de JAK, que se incorporan en la presente memoria por referencia en su totalidad, incluyendo el compuesto (3R)-3-[3-amino-4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentil-propionitrilo representado por la siguiente fórmula I,
- 40

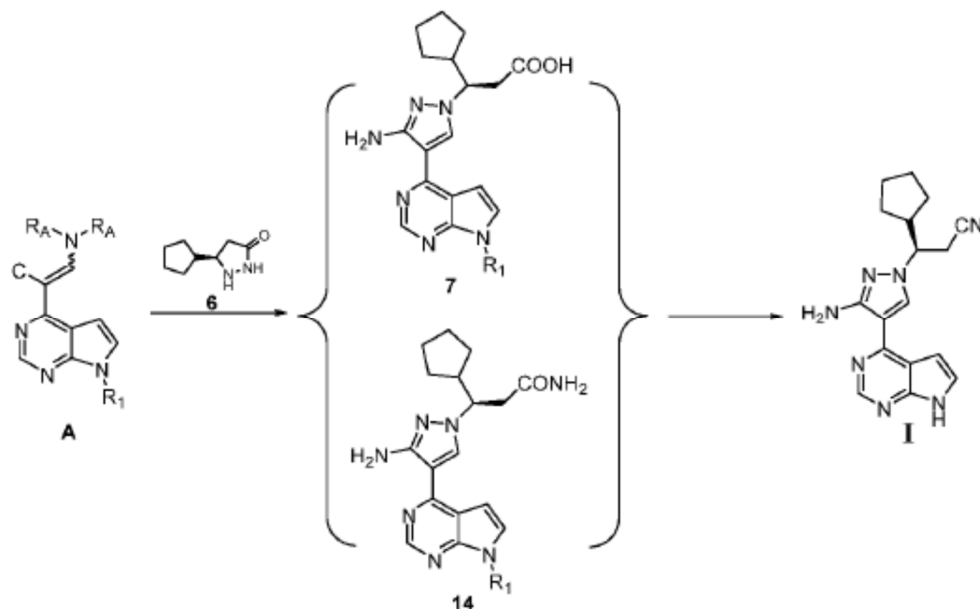


El compuesto de fórmula **I** es un compuesto quiral, y es necesario desarrollar un método para la preparación del mismo que tenga un alto rendimiento, una alta pureza quiral y una buena economía atómica.

- 5 Norimitsu Hamamichi, "The synthesis of 6-C-Substituted 9-Methoxymethylpurine Derivatives", J. Heterocyclic Chemistry, 1990, vol. 27, páginas 835-838 se refiere a la síntesis de derivados de 9-metoximetilpurina sustituidos en 6-C. CN 101448826 A se refiere a pirrolo[2,3-b]piridinas y pirrolo[2,3-b]pirimidinas sustituidas con heteroarilo como inhibidores de la quinasa janus.

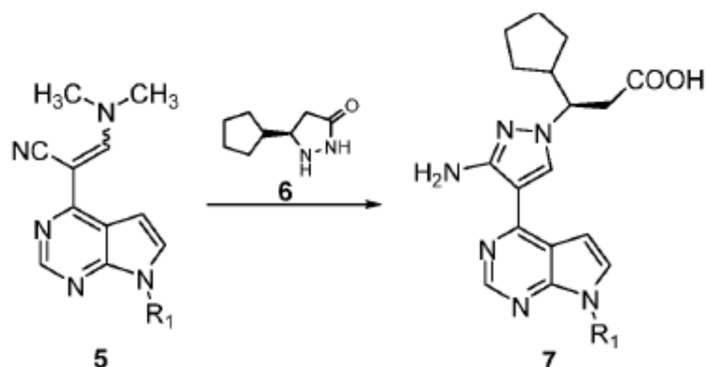
#### Resumen de la invención

- 10 En un aspecto, la presente solicitud proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula **I**, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula **A** con un compuesto de fórmula **6** o una sal del mismo para obtener un compuesto de fórmula **7** o un compuesto de fórmula **14**, y preparar el compuesto de fórmula **I** a partir del compuesto de fórmula **7** o el compuesto de fórmula **14**:



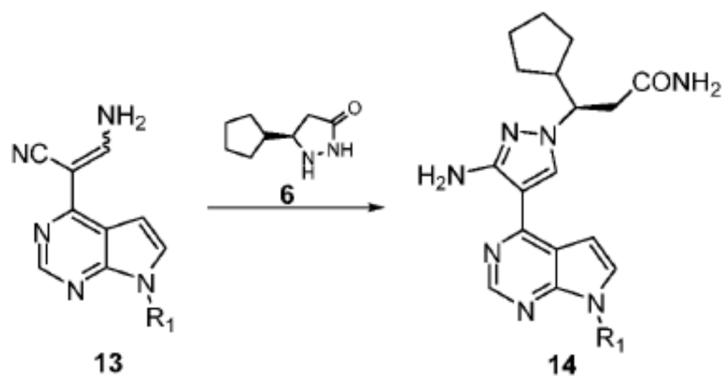
- 15 en donde R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en H y un grupo protector de amino; y R<sub>A</sub> se selecciona del grupo que consiste en H y CH<sub>3</sub>.

En otro aspecto, la presente solicitud proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula **7**, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula **5** con un compuesto de fórmula **6** o una sal del mismo para obtener el compuesto de fórmula **7**:



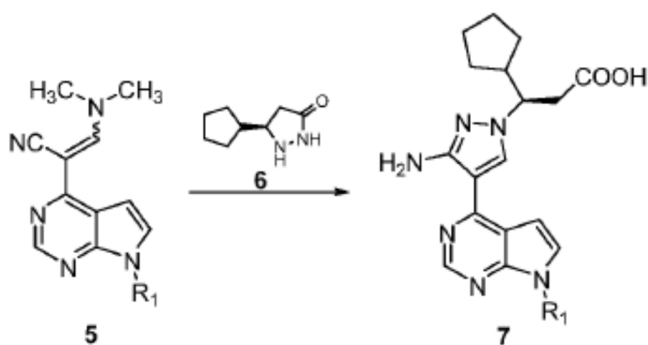
en donde  $R_1$  se selecciona del grupo que consiste en H y un grupo protector de amino.

En otro aspecto, la presente solicitud proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula **14**, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula **13** con un compuesto de fórmula **6** o una sal del mismo para obtener el compuesto de fórmula **14**:



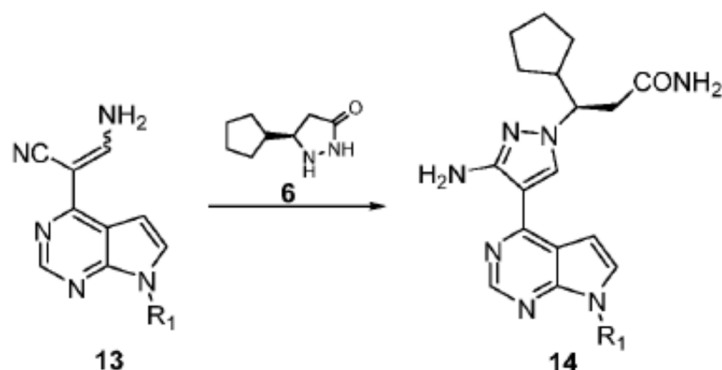
en donde  $R_1$  se selecciona del grupo que consiste en H y un grupo protector de amino.

En otro aspecto, la presente solicitud proporciona un uso de una reacción de un compuesto de fórmula **5** y un compuesto de fórmula **6** o una sal del mismo para obtener un compuesto de fórmula **7** en la preparación de un compuesto de fórmula **I**:



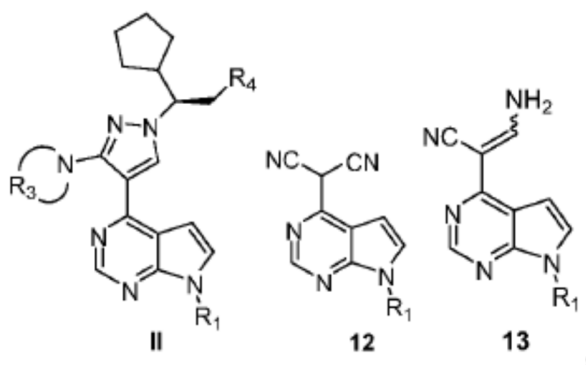
en donde  $R_1$  se selecciona del grupo que consiste en H y un grupo protector de amino.

En otro aspecto, la presente solicitud proporciona un uso de una reacción de un compuesto de fórmula **13** y un compuesto de fórmula **6** o una sal del mismo para obtener un compuesto de fórmula **14** en la preparación de un compuesto de fórmula **I**:



en donde  $R_1$  se selecciona del grupo que consiste en H y un grupo protector de amino.

En otro aspecto, la presente solicitud proporciona intermedios para preparar un compuesto de fórmula I y un uso de los intermedios en la preparación del compuesto de fórmula I:

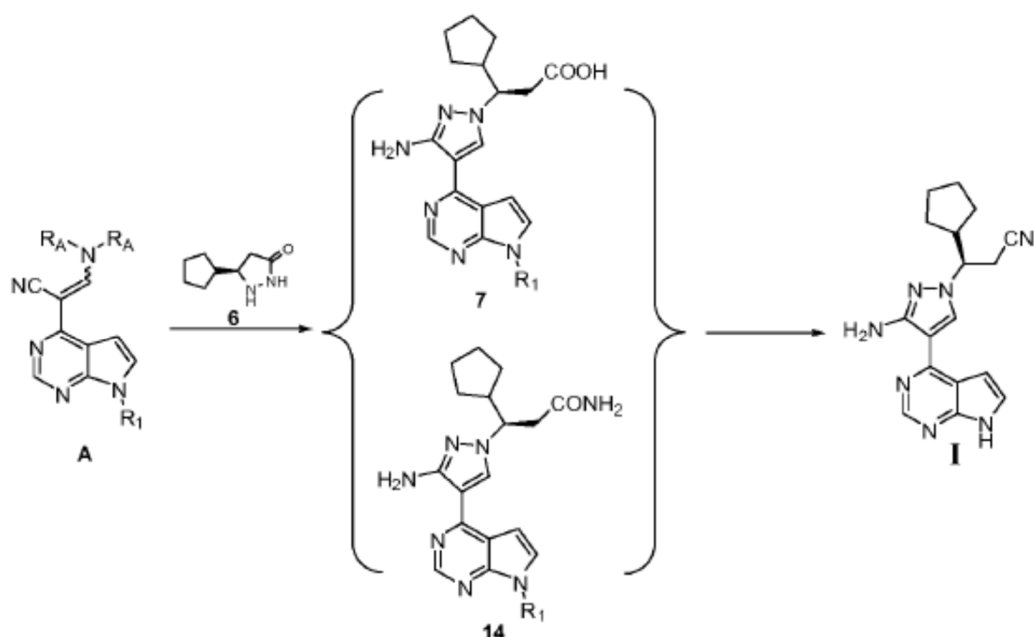


5

en donde  $R_1$  se selecciona del grupo que consiste en H y un grupo protector de amino;  $R_3$  se selecciona del grupo que consiste en H y un grupo protector de imida acíclica; y  $R_4$  se selecciona del grupo que consiste en  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{CONH}_2$  y  $-\text{CN}$ , con la condición de que si  $R_4$  es  $-\text{CN}$ , entonces  $R_1$  y  $R_3$  no son ambos H.

### Descripción detallada de la invención

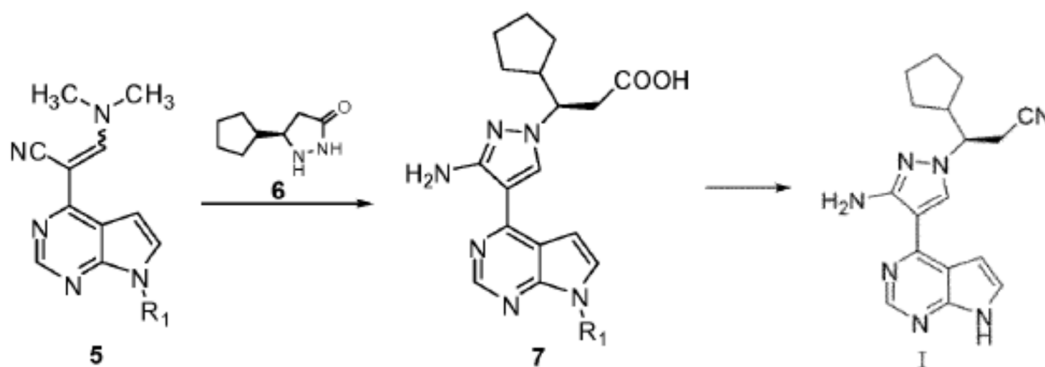
- 10 En un aspecto, la presente solicitud proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula I, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula A con un compuesto de fórmula 6 o una sal del mismo para obtener un compuesto de fórmula 7 o un compuesto de fórmula 14, y preparar el compuesto de fórmula I a partir del compuesto de fórmula 7 o el compuesto de fórmula 14:



en donde  $R_1$  se selecciona del grupo que consiste en H y un grupo protector de amino; y  $R_A$  se selecciona del grupo que consiste en H y  $CH_3$ .

5 Cuando  $R_A$  es H, el compuesto de la fórmula **A** reacciona con el compuesto de fórmula **6** o una sal del mismo para obtener el compuesto de fórmula **14**; y cuando  $R_A$  es  $CH_3$ , el compuesto de fórmula **A** reacciona con el compuesto de fórmula **6** o una sal del mismo para obtener el compuesto de fórmula **7**.

En algunas realizaciones de la presente solicitud, el método para preparar un compuesto de fórmula **I** comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula **5** con un compuesto de fórmula **6** o una sal del mismo para obtener un compuesto de fórmula **7**, y preparar el compuesto de fórmula **I** a partir del compuesto de fórmula **7**:



10 en donde  $R_1$  se selecciona del grupo que consiste en H y un grupo protector de amino.

15 En algunos métodos para preparar un compuesto de fórmula **I** de la presente solicitud, el proceso para preparar el compuesto de fórmula **I** a partir del compuesto de fórmula **7** comprende opcionalmente: a) una reacción de conversión de un grupo carboxi en un grupo amido, b) una reacción de conversión de un grupo amido en un grupo ciano, c) una reacción de unión del grupo amino en un anillo pirazol con un grupo protector, d) una reacción de eliminación del grupo protector del grupo amino en el anillo pirazol, y/o e) una reacción de eliminación de  $R_1$ . La manera de la descripción de las cinco reacciones mencionadas anteriormente, no limita el orden de aparición de estas reacciones. Un experto en la técnica puede cambiar el orden de aparición de las cinco reacciones mencionadas anteriormente según la situación real, o puede

combinar dos o más de las reacciones mencionadas anteriormente para que se produzcan simultáneamente, estando ambos dentro del alcance de la protección de la presente solicitud.

En el proceso para preparar el compuesto de fórmula I a partir del compuesto de fórmula 7 de algunos métodos para preparar un compuesto de fórmula I de la presente solicitud, opcionalmente, el orden de d) una reacción de eliminación del grupo protector del grupo amino en el anillo pirazol y e) una reacción de eliminación de R<sub>1</sub> puede ser el de d) la reacción de eliminación del grupo protector del grupo amino en el anillo pirazol ocurre antes de e) la reacción de eliminación de R<sub>1</sub>, o e) la reacción de eliminación de R<sub>1</sub> ocurre antes de d) la reacción de eliminación del grupo protector del grupo amino en el anillo pirazol, o d) la reacción de eliminación del grupo protector del grupo amino en el anillo pirazol y e) la reacción de eliminación de R<sub>1</sub> ocurren simultáneamente.

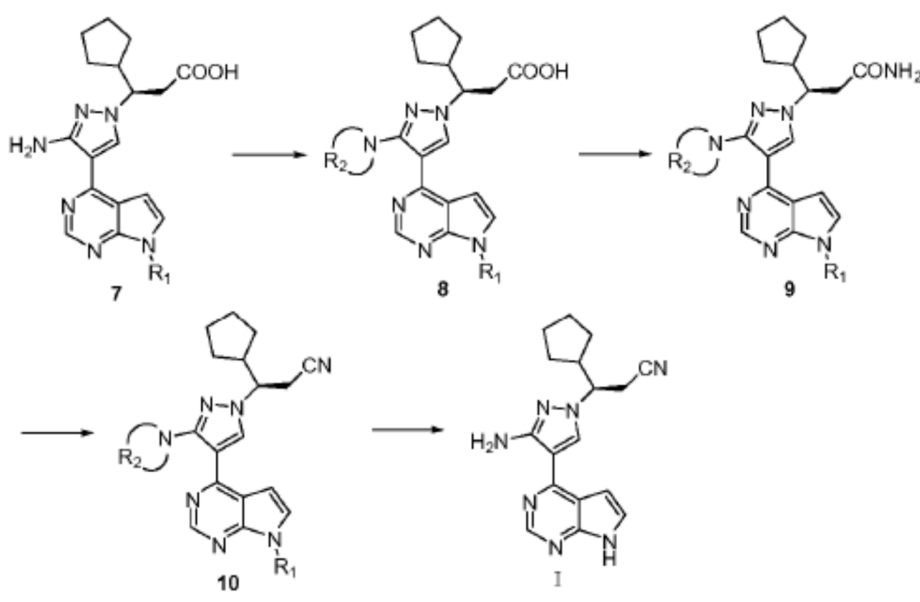
En el proceso para preparar el compuesto de fórmula I a partir del compuesto de fórmula 7 de algunos métodos para preparar un compuesto de fórmula I de la presente solicitud, opcionalmente, c) la reacción de unión del grupo amino en un anillo pirazol con un grupo protector ocurre antes de a) la reacción de conversión de un grupo carboxi en un grupo amido, o c) la reacción de unión del grupo amino en un anillo pirazol con un grupo protector ocurre antes de e) la reacción de eliminación de R<sub>1</sub>.

En algunas realizaciones de la presente solicitud, cuando R<sub>1</sub> en el compuesto de fórmula 7 es un grupo protector de amino, el proceso para preparar el compuesto de fórmula I a partir del compuesto de fórmula 7 comprende las siguientes etapas: (1) unión de un grupo amino en un anillo pirazol del compuesto de fórmula 7 con un grupo protector; (2) conversión de un grupo carboxi del compuesto obtenido en la etapa (1) en un grupo amido; (3) conversión del grupo amido del compuesto obtenido en la etapa (2) en un grupo ciano; (4) eliminación del grupo protector del grupo amino en el anillo pirazol del compuesto obtenido en la etapa (3), y (5) eliminación de R<sub>1</sub> antes de la etapa (1), después de la etapa (1), pero antes de la etapa (2), después de la etapa (2), pero antes de la etapa (3), después de la etapa (3), pero antes de la etapa (4), después de la etapa (4), o al mismo tiempo que la etapa (4).

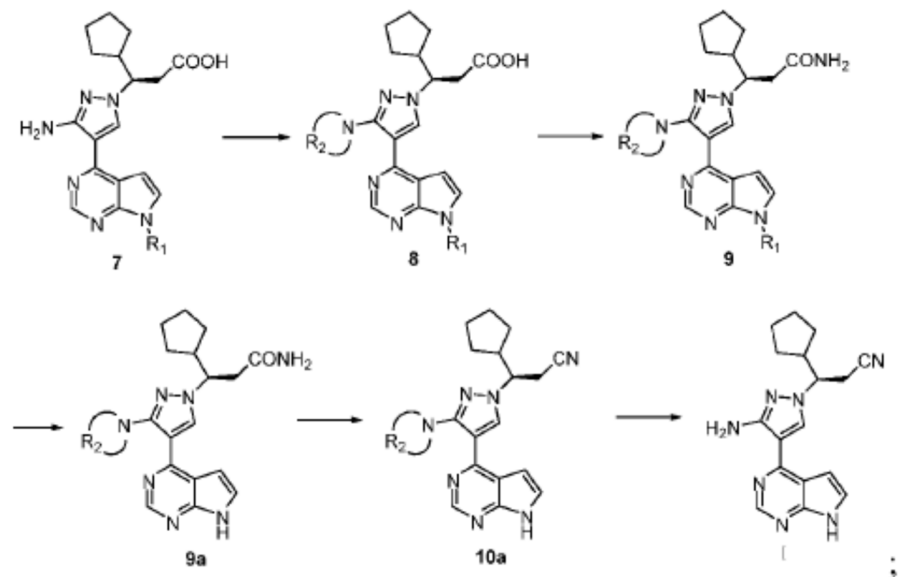
En algunas realizaciones de la presente solicitud, cuando R<sub>1</sub> en el compuesto de fórmula 7 es H, el proceso para preparar el compuesto de fórmula I a partir del compuesto de fórmula 7 comprende las siguientes etapas: (1) unión de un grupo amino en un anillo pirazol del compuesto de fórmula 7 con un grupo protector; (2) conversión de un grupo carboxi del compuesto obtenido en la etapa (1) en un grupo amido; (3) conversión del grupo amido del compuesto obtenido en la etapa (2) en un grupo ciano; y (4) eliminación del grupo protector del grupo amino en el anillo pirazol del compuesto obtenido en la etapa (3).

En algunos métodos para preparar un compuesto de fórmula I de la presente solicitud, el proceso para preparar el compuesto de fórmula I a partir del compuesto de fórmula 7 se lleva a cabo opcionalmente por el esquema 1, esquema 2, esquema 3, esquema 4 o esquema 5:

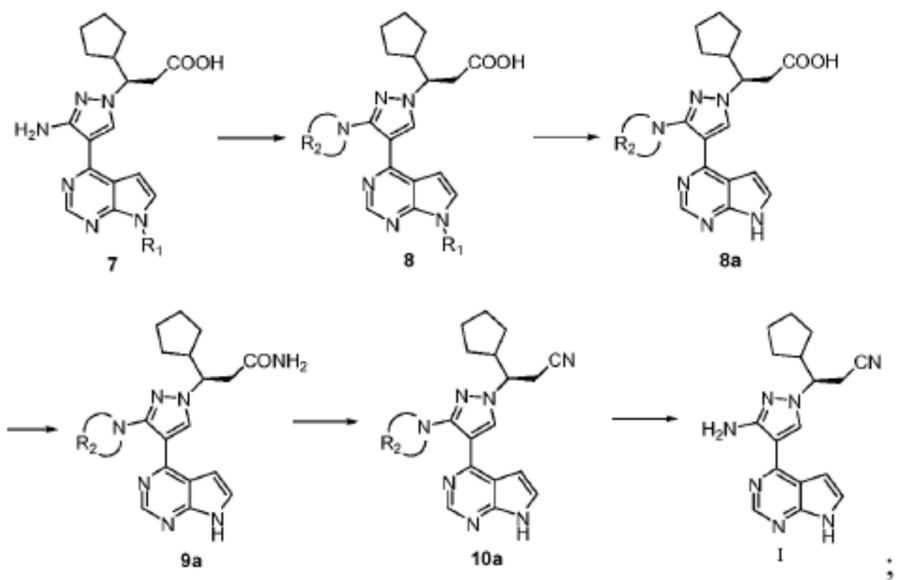
esquema 1, cuando R<sub>1</sub> es un grupo protector de amino,



esquema 2, cuando R<sub>1</sub> es un grupo protector de amino,

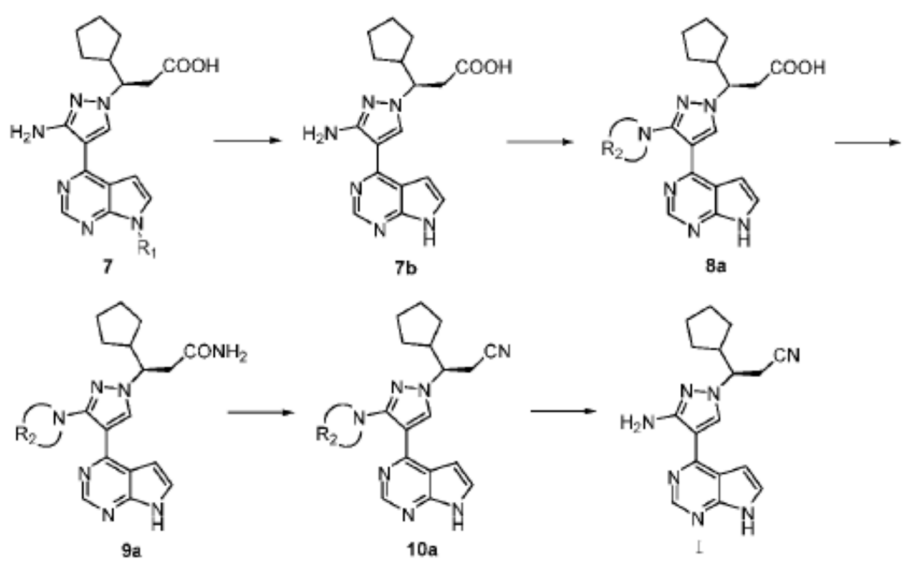


esquema 3, cuando R<sub>1</sub> es un grupo protector de amino,

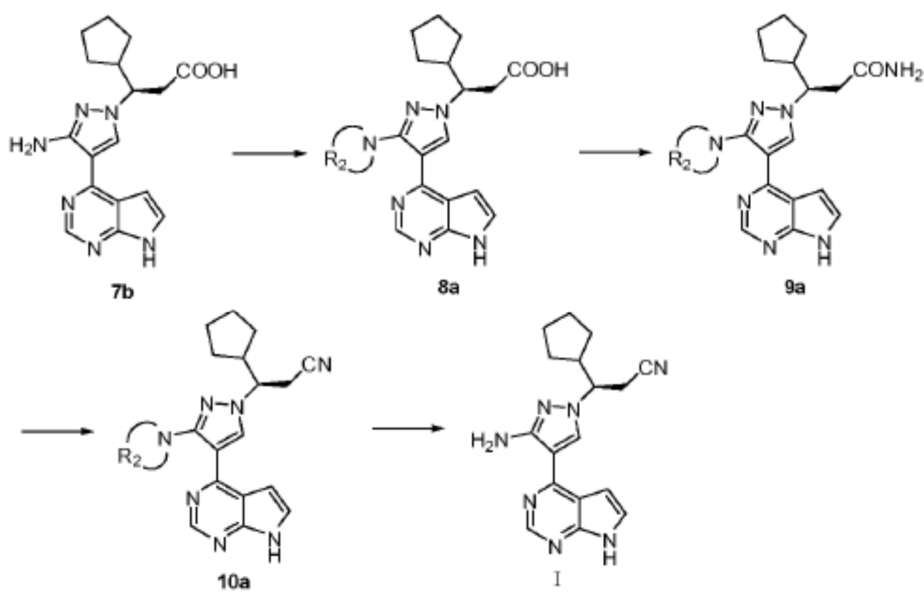


5 esquema 4, cuando R<sub>1</sub> es un grupo protector de amino,



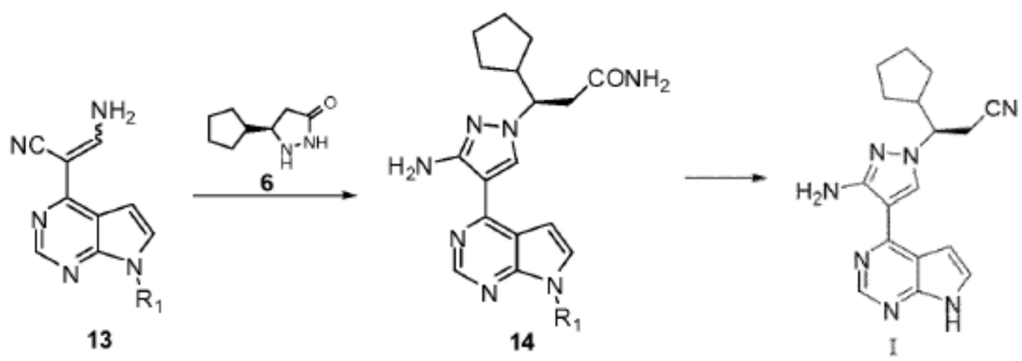


esquema 5, cuando R<sub>1</sub> es H,



en donde R<sub>2</sub> es un grupo protector de imida cíclica.

- 5 En algunas realizaciones de la presente solicitud, el método para preparar el compuesto de fórmula I comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula 13 con un compuesto de fórmula 6 o una sal del mismo para obtener un compuesto de fórmula 14, y preparar el compuesto de fórmula I a partir del compuesto de fórmula 14:



en donde R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en H y un grupo protector de amino.

En algunos métodos para preparar un compuesto de fórmula **I** de la presente solicitud, el proceso para preparar el compuesto de fórmula **I** a partir del compuesto de fórmula **14** comprende opcionalmente: f) una reacción de conversión de un grupo amido en un grupo ciano, g) una reacción de unión del grupo amino en un anillo pirazol con un grupo protector, h) una reacción de eliminación del grupo protector del grupo amino en el anillo pirazol, y/o i) una reacción de eliminación de R<sub>1</sub>. La manera de la descripción de las cuatro reacciones mencionadas anteriormente, no limita el orden de aparición de estas reacciones. Un experto en la técnica puede cambiar el orden de aparición de las cuatro reacciones mencionadas anteriormente según la situación real, o puede combinar dos o más de las reacciones mencionadas anteriormente para que se produzcan simultáneamente, estando ambos dentro del alcance de la protección de la presente solicitud.

En el proceso para preparar el compuesto de fórmula **I** a partir del compuesto de fórmula **14** de algunos métodos para preparar un compuesto de fórmula **I** de la presente solicitud, opcionalmente, el orden de h) una reacción de eliminación del grupo protector del grupo amino en el anillo pirazol e i) una reacción de eliminación de R<sub>1</sub> puede ser el de h) una reacción de eliminación del grupo protector del grupo amino en el anillo pirazol ocurre antes de i) una reacción de eliminación de R<sub>1</sub>, o i) una reacción de eliminación de R<sub>1</sub> ocurre antes de h) una reacción de eliminación del grupo protector del grupo amino en el anillo pirazol, o h) una reacción de eliminación del grupo protector del grupo amino en el anillo pirazol e i) una reacción de eliminación de R<sub>1</sub> ocurren simultáneamente.

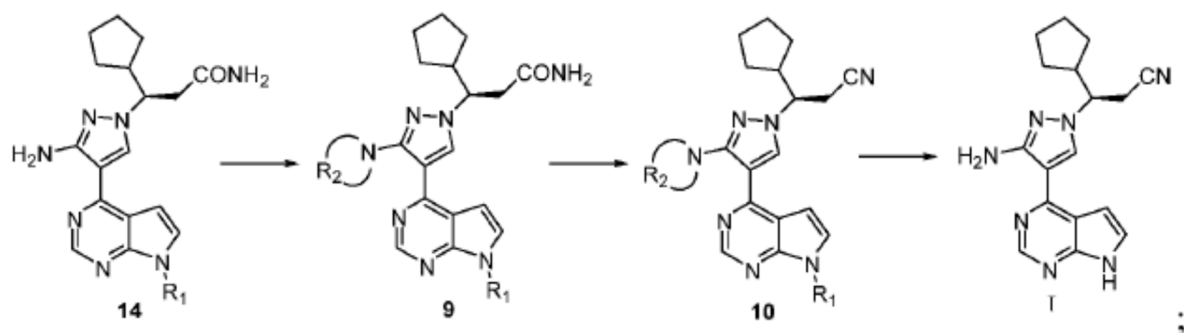
En el proceso para preparar el compuesto de fórmula **I** a partir del compuesto de fórmula **14** de algunos métodos para preparar un compuesto de fórmula **I** de la presente solicitud, opcionalmente, g) una reacción de unión del grupo amino en un anillo pirazol con un grupo protector ocurre antes de f) una reacción de conversión de un grupo amido en un grupo ciano, o g) una reacción de unión del grupo amino en un anillo pirazol con un grupo protector ocurre antes de i) una reacción de eliminación de R<sub>1</sub>.

En algunas realizaciones de la presente solicitud, cuando R<sub>1</sub> en el compuesto de fórmula **14** es un grupo protector de amino, el proceso para preparar el compuesto de fórmula **I** a partir del compuesto de fórmula **14** comprende las siguientes etapas: (1) unión de un grupo amino en un anillo pirazol del compuesto de fórmula **14** con un grupo protector; (2) conversión del grupo amido del compuesto obtenido en la etapa (1) en un grupo ciano; (3) eliminación del grupo protector del grupo amino en el anillo pirazol del compuesto obtenido en la etapa (2), y (4) eliminación de R<sub>1</sub> antes de la etapa (1), después de la etapa (1), pero antes de la etapa (2), después de la etapa (2), pero antes de la etapa (3), después de la etapa (3), o al mismo tiempo que la etapa (3).

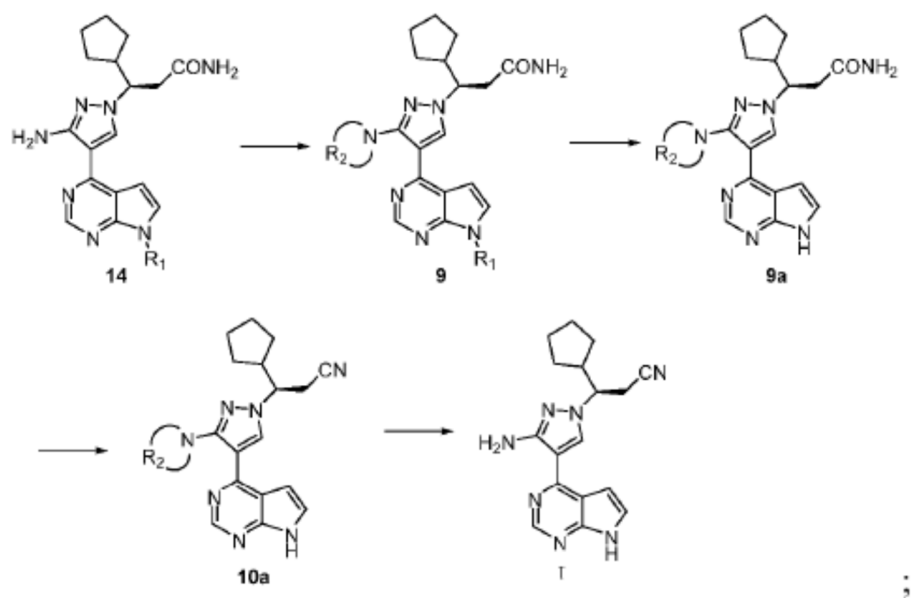
En algunas realizaciones de la presente solicitud, cuando R<sub>1</sub> en el compuesto de fórmula **14** es H, el proceso para preparar el compuesto de fórmula **I** a partir del compuesto de fórmula **14** comprende las siguientes etapas: (1) unión de un grupo amino en un anillo pirazol del compuesto de fórmula **14** con un grupo protector; (2) conversión del grupo amido del compuesto obtenido en la etapa (1) en un grupo ciano; y (3) eliminación del grupo protector del grupo amino en el anillo pirazol del compuesto obtenido en la etapa (2).

En el método para preparar un compuesto de fórmula **I** de la presente solicitud, el proceso para preparar el compuesto de fórmula **I** a partir del compuesto de fórmula **14** se lleva a cabo opcionalmente por el esquema 6, esquema 7, esquema 8, o esquema 9:

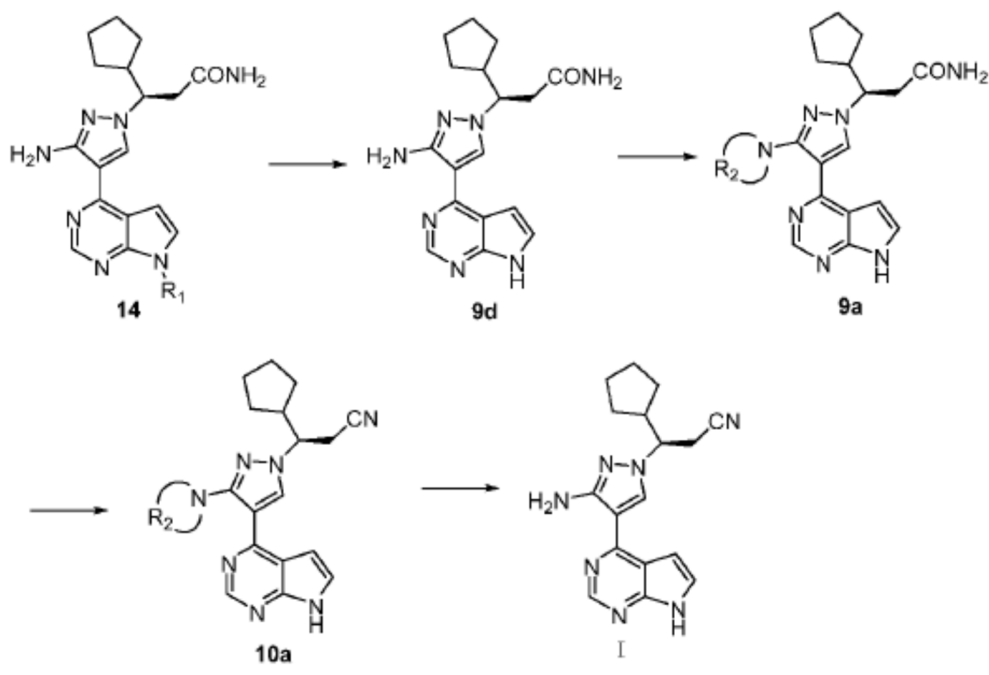
esquema 6, cuando R<sub>1</sub> es un grupo protector de amino,



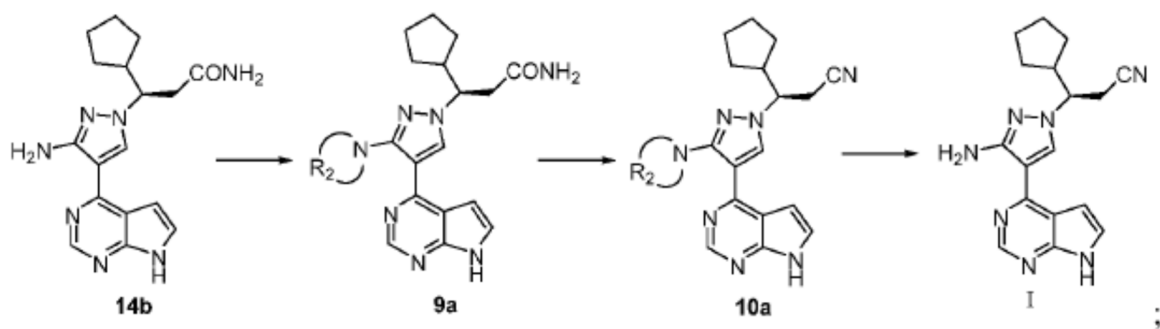
esquema 7, cuando R<sub>1</sub> es un grupo protector de amino,



esquema 8, cuando R<sub>1</sub> es un grupo protector de amino,

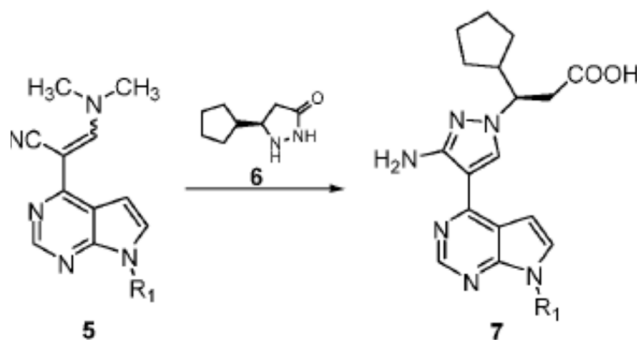


esquema 9, cuando R<sub>1</sub> es H,



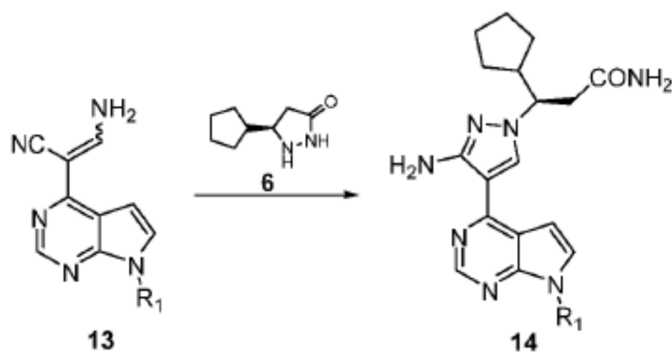
en donde R<sub>2</sub> es un grupo protector de imida cíclica.

- 5 En otro aspecto, la presente solicitud proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula 7, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula 5 con un compuesto de fórmula 6 o una sal del mismo para obtener el compuesto de fórmula 7:



en donde R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en H y un grupo protector de amino.

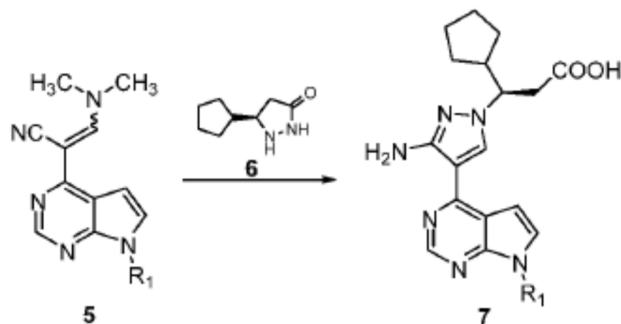
En otro aspecto, la presente solicitud proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula **14**, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula **13** con un compuesto de fórmula **6** o una sal del mismo para obtener el compuesto de fórmula **14**:



5

en donde R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en H y un grupo protector de amino.

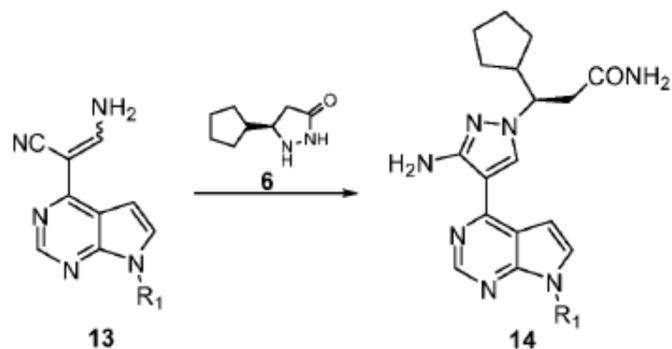
En otro aspecto, la presente solicitud proporciona un uso de una reacción de un compuesto de fórmula **5** y un compuesto de fórmula **6** o una sal del mismo para obtener un compuesto de fórmula **7** en la preparación de un compuesto de fórmula **I**:



10

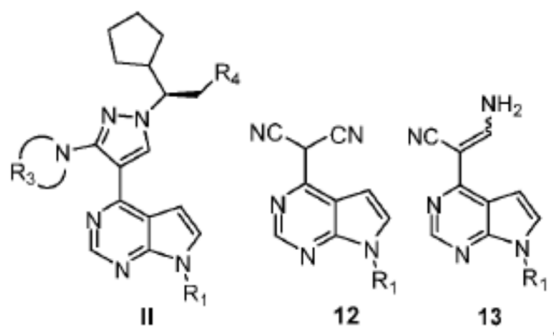
en donde R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en H y un grupo protector de amino.

En otro aspecto, la presente solicitud proporciona un uso de una reacción de un compuesto de fórmula **13** y un compuesto de fórmula **6** o una sal del mismo para obtener un compuesto de fórmula **14** en la preparación de un compuesto de fórmula **I**:



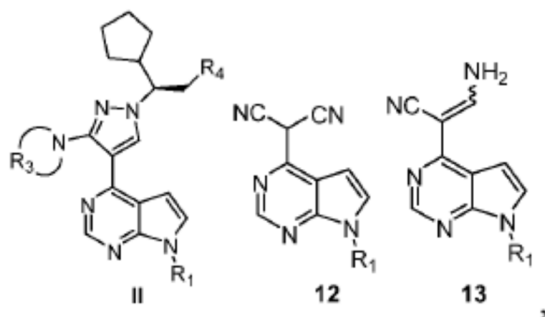
en donde  $R_1$  se selecciona del grupo que consiste en H y un grupo protector de amino.

En otro aspecto más, la presente solicitud proporciona un compuesto de fórmula II, un compuesto de fórmula 12 y un compuesto de fórmula 13, como sigue:



- 5 en donde  $R_1$  se selecciona del grupo que consiste en H y un grupo protector de amino;  $R_3$  se selecciona del grupo que consiste en H y un grupo protector de imida acíclica; y  $R_4$  se selecciona del grupo que consiste en  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{CONH}_2$  y  $-\text{CN}$ , con la condición de que si  $R_4$  es  $-\text{CN}$ ,  $R_1$  y  $R_3$  no son ambos H. El compuesto de fórmula 12 no es según la invención.

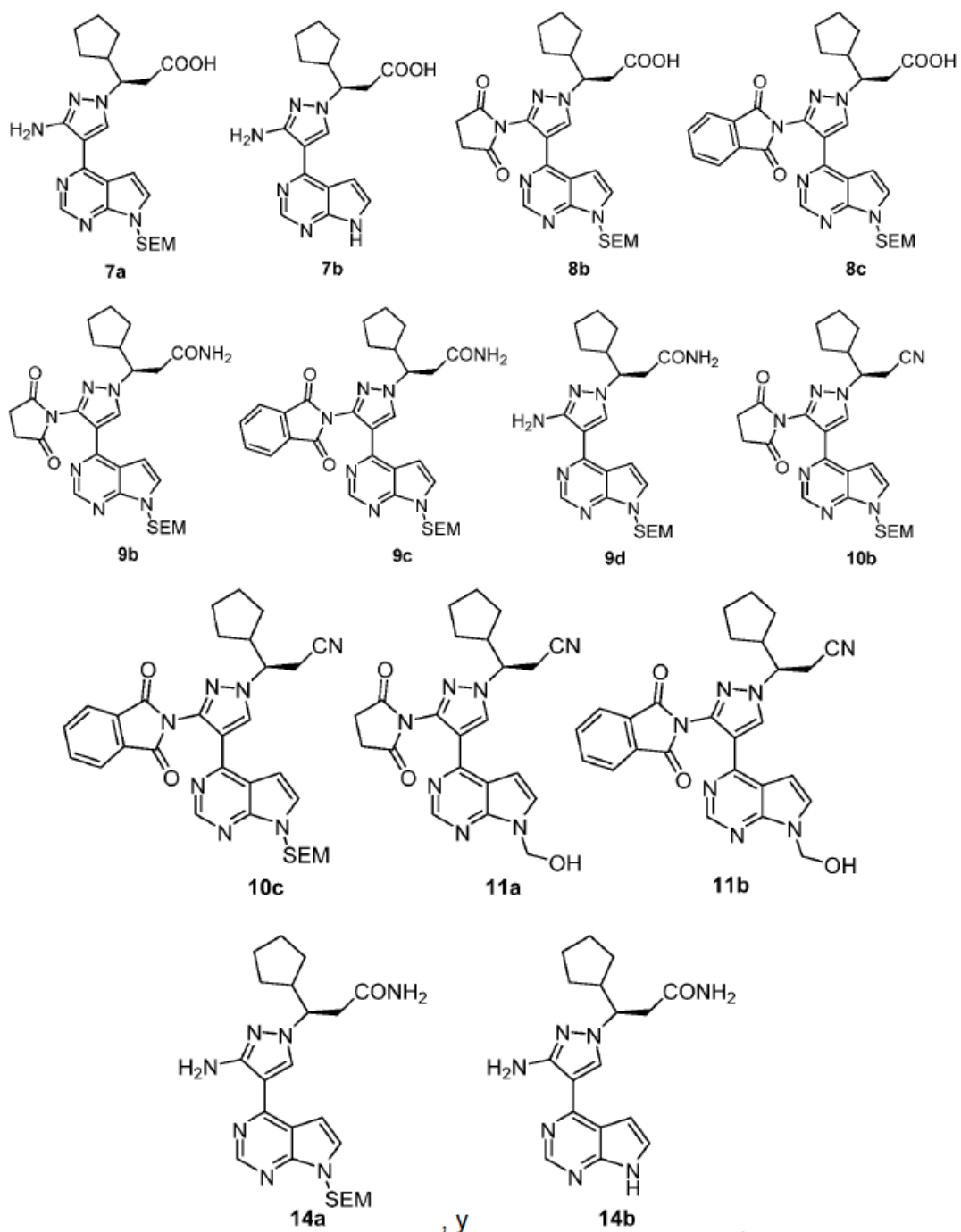
En otro aspecto más, la presente solicitud proporciona un uso de compuestos de fórmula II, fórmula 12 y fórmula 13 en la preparación de un compuesto de fórmula I:



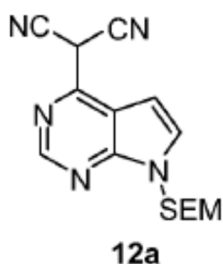
10

en donde  $R_1$  se selecciona del grupo que consiste en H y un grupo protector de amino;  $R_3$  se selecciona del grupo que consiste en H y un grupo protector de imida acíclica; y  $R_4$  se selecciona del grupo que consiste en  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{CONH}_2$  y  $-\text{CN}$ , con la condición de que si  $R_4$  es  $-\text{CN}$ ,  $R_1$  y  $R_3$  no son ambos H.

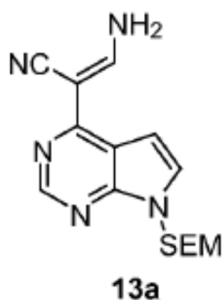
En algunas realizaciones de la presente solicitud, el compuesto de fórmula II se selecciona del grupo que consiste en



En algunas realizaciones de la presente solicitud, el compuesto de fórmula **12** es

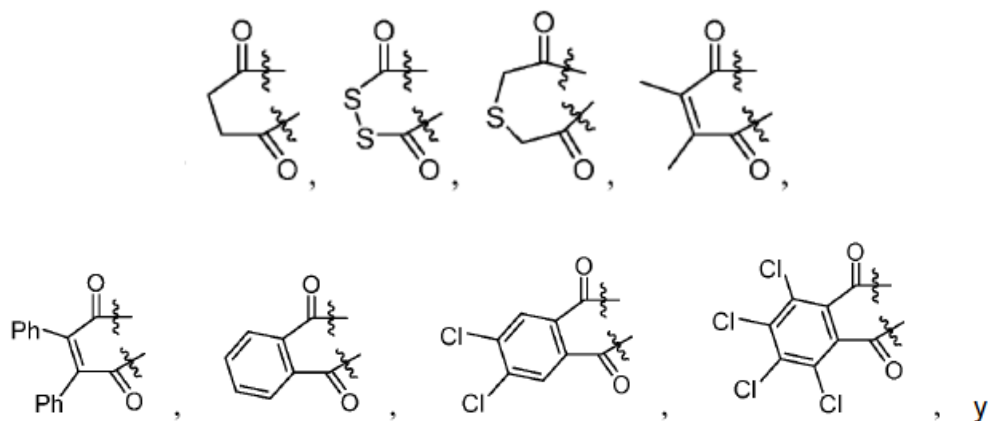


En algunas realizaciones de la presente solicitud, el compuesto de fórmula **13** es

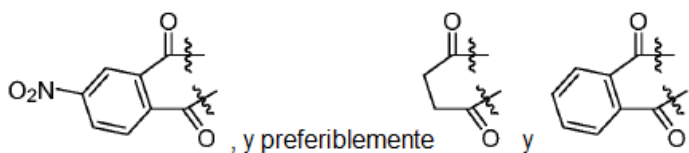


En algunas realizaciones de la presente solicitud, el grupo protector de amino se selecciona del grupo que consiste en hidroximetilo, benciloxycarbonilo (Cbz), 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo (Troc), 2-(trimetilsilil)etoxycarbonilo (Teoc), 2-(4-trifluorometilbencenosulfonil)etoxycarbonilo (Tsc), terc-butoxicarbonilo (Boc), 1-adamantiloxycarbonilo (Adoc), 2-adamantilcarbonilo (2-Adoc), 2,4-dimetilpent-3-iloxycarbonilo (Doc), ciclohexiloxycarbonilo (Hoc), 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetoxycarbonilo (TcBoc), vinilo, 2-cloroetilo, 2-bencenosulfoniletilo, *p*-nitrobencenosulfonilo, *p*-metilbencenosulfonilo, bencenosulfonilo, metanosulfonilo, alilo, bencilo, 2-nitrobencilo, 4-nitrobencilo, difenil-4-piridilmetilo, N',N'-dimetilhidrazino, metoximetilo, terc-butiloximetilo (Bum), benciloximetilo (Bom), 2-tetrahidropiranilo (THP), tri(alquil C<sub>1-4</sub>)sililo, 1,1-dietoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM) y N-pivaloiloximetilo (POM), preferiblemente hidroximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM), N-pivaloiloximetilo (POM), *p*-nitrobencenosulfonilo, *p*-metilbencenosulfonilo, bencenosulfonilo, metanosulfonilo y bencilo, y más preferiblemente hidroximetilo y 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM).

En algunas realizaciones de la presente solicitud, el grupo protector de imida cíclica se selecciona del grupo que consiste en







En algunas realizaciones de la presente solicitud, la sal del compuesto de fórmula **6** se selecciona del grupo que consiste en una sal quiral y una sal aquiral.

En algunas realizaciones de la presente solicitud, un ácido quiral para formar una sal quiral del compuesto de fórmula **6** se selecciona del grupo que consiste en ácido mandélico, ácido 2-cloromandélico, ácido canfórico, ácido láctico, ácido málico, ácido 3-bromocanfor-8-sulfónico, ácido 3-bromocanfor-10-sulfónico, ácido 10-canforsulfónico, ácido 2-amino-7,7-dimetil-biciclo[2,2,1]heptan-1-ilidensulfónico, ácido 2-acrilamido-7,7-dimetil-biciclo[2,2,1]hept-1-ilidensulfónico, ácido tartárico y su derivado acilo, o una forma de exceso enantiomérico de los mismos, preferiblemente ácido láctico, ácido málico, ácido canfórico, ácido 10-canforsulfónico, ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido di-*p*-metilbenzoiltartárico, ácido di-*p*-metoxibenzoiltartárico, ácido di-*p*-clorobenzoiltartárico, ácido di-*p*-bromobenzoiltartárico, ácido di-*p*-fluorobenzoiltartárico, ácido di-*p*-nitrobenzoiltartárico, ácido di-*p*-aminobenzoiltartárico y ácido di-*p*-cianobenzoiltartárico, y más preferiblemente ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico y ácido di-*p*-metilbenzoiltartárico.

En algunas realizaciones de la presente solicitud, un ácido quiral para formar una sal quiral del compuesto de fórmula **6** se selecciona del grupo que consiste en ácido D-tartárico, ácido D-diacetiltartárico, ácido D-dibenzoiltartárico, ácido D-di-*p*-metilbenzoiltartárico, ácido D-di-*p*-metoxibenzoiltartárico, ácido D-di-*p*-clorobenzoiltartárico, ácido D-di-*p*-bromobenzoiltartárico, ácido D-di-*p*-fluorobenzoiltartárico, ácido D-di-*p*-nitrobenzoiltartárico, ácido D-di-*p*-aminobenzoiltartárico y ácido D-di-*p*-cianobenzoiltartárico.

En algunas realizaciones de la presente solicitud, una sal aquiral del compuesto de fórmula **6** se selecciona del grupo que consiste en hidrocloreuro, hidrobromuro, nitrato, sulfato, fosfato, formato, acetato, trifluoroacetato, fumarato, oxalato, maleato, citrato, succinato, mesilato, bencenosulfonato y *p*-metilbencenosulfonato, preferiblemente hidrocloreuro, hidrobromuro, sulfato, formato, acetato, trifluoroacetato, fumarato, maleato, mesilato y *p*-metilbencenosulfonato, y más preferiblemente hidrocloreuro y acetato.

En algunas realizaciones de la presente solicitud, una relación molar del compuesto de fórmula **5** al compuesto de fórmula **6** es 1,0 : 1,0 ~ 5,0, preferiblemente 1,0 : 1,0 ~ 3,0, más preferiblemente 1,0 : 1,0 ~ 2,0, más preferiblemente 1,0 : 1,0, 1,0 : 1,1, 1,0 : 1,2, 1,0 : 1,3, 1,0 : 1,4, 1,0 : 1,5, 1,0 : 1,6, 1,0 : 1,7, 1,0 : 1,8, 1,0 : 1,9 o 1,0 : 2,0, y aún más preferiblemente 1,0 : 1,2.

En algunas realizaciones de la presente solicitud, el compuesto de fórmula **5** reacciona con el compuesto de fórmula **6** o una sal del mismo para obtener el compuesto de fórmula **7** en condiciones neutras o básicas. La condición básica se consigue añadiendo uno o más de los siguientes reactivos básicos: hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de sodio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de sodio, acetato de sodio, acetato de potasio, metóxido de sodio, metóxido de potasio, propionato de sodio, propionato de potasio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, trietilamina, diisopropiletilamina o DBU, preferiblemente acetato de sodio, acetato de potasio, metóxido de sodio, metóxido de potasio, propionato de sodio, propionato de potasio, terc-butóxido de sodio o terc-butóxido de potasio, y more preferiblemente acetato de sodio o acetato de potasio. Una relación molar del compuesto de la fórmula **5** al reactivo básico es 1,0 : 1,0 ~ 5,0, preferiblemente 1,0 : 1,0 ~ 3,0, más preferiblemente 1,0 : 1,0 ~ 2,0, más preferiblemente 1,0 : 1,0, 1,0 : 1,1, 1,0 : 1,2, 1,0 : 1,3, 1,0 : 1,4, 1,0 : 1,5, 1,0 : 1,6, 1,0 : 1,7, 1,0 : 1,8, 1,0 : 1,9 o 1,0 : 2,0, y aún más preferiblemente 1,0 : 1,5.

En algunas realizaciones de la presente solicitud, el compuesto de fórmula **5** reacciona con el compuesto de fórmula **6** o una sal del mismo para obtener el compuesto de fórmula **7** en presencia de un disolvente seleccionado del grupo que consiste en tolueno, xileno, DMSO, N-metilpirrolidona, N,N-dimetilformamida, y N,N-dimetilacetamida, o un disolvente mixto de dos o más de los disolventes anteriores, y preferiblemente N-metilpirrolidona.

En algunas realizaciones de la presente solicitud, el compuesto de fórmula **5** reacciona con el compuesto de fórmula **6** o una sal del mismo para obtener el compuesto de fórmula **7** a una temperatura de reacción de 80 ~ 180 °C, preferiblemente 80 °C, 90 °C, 100 °C, 110 °C, 120 °C, 130 °C, 140 °C, 150 °C, 160 °C, 170 °C o 180 °C.

En algunas realizaciones de la presente solicitud, una relación molar del compuesto de fórmula **13** al compuesto de fórmula **6** es 1,0 : 1,0 ~ 5,0, preferiblemente 1,0 : 1,0 ~ 3,0, más preferiblemente 1,0 : 1,0 ~ 2,0, más preferiblemente 1,0 : 1,0, 1,0 :

1,1, 1,0 : 1,2, 1,0 : 1,3, 1,0 : 1,4, 1,0 : 1,5, 1,0 : 1,6, 1,0 : 1,7, 1,0 : 1,8, 1,0 : 1,9 o 1,0 : 2,0, y aún más preferiblemente 1,0 : 1,2.

En algunas realizaciones de la presente solicitud, el compuesto de fórmula **13** reacciona con el compuesto de fórmula **6** o una sal del mismo para obtener el compuesto de fórmula **14** en condiciones neutras o básicas. La condición básica se consigue añadiendo uno o más de los siguientes reactivos básicos: hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de sodio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de sodio, acetato de sodio, acetato de potasio, metóxido de sodio, metóxido de potasio, propionato de sodio, propionato de potasio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, trietilamina, diisopropiletilamina o DBU, preferiblemente trietilamina, diisopropiletilamina o DBU, y más preferiblemente diisopropiletilamina. La relación molar del compuesto de fórmula **13** al reactivo básico es 1,0 : 1,0 ~ 5,0, preferiblemente 1,0 : 1,0 ~ 3,0, más preferiblemente 1,0 : 1,0 ~ 2,0, más preferiblemente 1,0 : 1,0, 1,0 : 1,1, 1,0 : 1,2, 1,0 : 1,3, 1,0 : 1,4, 1,0 : 1,5, 1,0 : 1,6, 1,0 : 1,7, 1,0 : 1,8, 1,0 : 1,9 o 1,0 : 2,0, y aún más preferiblemente 1,0 : 1,5.

En algunas realizaciones de la presente solicitud, el compuesto de fórmula **13** reacciona con el compuesto de fórmula **6** o una sal del mismo para obtener el compuesto de fórmula **14** en presencia de un disolvente seleccionado del grupo que consiste en tolueno, xileno, DMSO, N-metilpirrolidona, N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida, o un disolvente mixto de dos o más de los disolventes anteriores, y preferiblemente N-metilpirrolidona.

En algunas realizaciones de la presente solicitud, el compuesto de fórmula **13** reacciona con el compuesto de fórmula **6** o una sal del mismo para obtener el compuesto de fórmula **14** a una temperatura de reacción de 80 ~ 180 °C, y preferiblemente 80 °C, 90 °C, 100 °C, 110 °C, 120 °C, 130 °C, 140 °C, 150 °C, 160 °C, 170 °C o 180 °C.

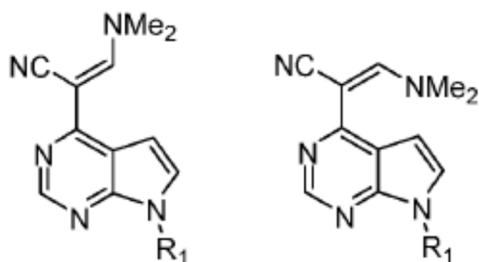
En algunas realizaciones de la presente solicitud, la reacción de conversión del grupo carboxi en grupo amido (por ejemplo, el compuesto de fórmula **9** se prepara a partir del compuesto de fórmula **8**) comprende la reacción de conversión del grupo carboxi en cloruro de acilo, y después la reacción de conversión del cloruro de acilo en grupo amido. La reacción conversión del grupo carboxi en cloruro de acilo y la reacción de conversión del cloruro de acilo en grupo amido puede llevarse a cabo por etapas, y también puede llevarse a cabo a través de un "método de un recipiente". Un reactivo usado en la reacción de conversión del grupo carboxi en cloruro de acilo se selecciona del grupo que consiste en tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, o una combinación de los mismos, y preferiblemente cloruro de oxalilo. Un disolvente usado en la reacción de conversión del grupo carboxi en cloruro de acilo se selecciona del grupo que consiste en tetrahidrofurano, diclorometano, triclorometano, clorobenceno, acetonitrilo, DMA, NMP, acetato de etilo, acetato de isopropilo, tolueno y xileno, o un disolvente mixto de dos o más de los disolventes anteriores, y preferiblemente NMP, tetrahidrofurano, diclorometano o un disolvente mixto de los mismos. La reacción de conversión del cloruro de acilo en grupo amido se lleva a cabo en presencia de un reactivo de aminación. El reactivo de aminación se selecciona del grupo que consiste en amoniaco acuoso, amoniaco líquido, amoniaco gas, y una combinación de los mismos, y preferiblemente amoniaco acuoso y amoniaco gas. La reacción de conversión del cloruro de acilo en grupo amido se lleva a cabo en presencia de un disolvente seleccionado del grupo que consiste en tetrahidrofurano, diclorometano, triclorometano, clorobenceno, acetonitrilo, DMA, NMP, acetato de etilo, acetato de isopropilo, tolueno y xileno, o un disolvente mixto de dos o más de los disolventes anteriores, y preferiblemente NMP, tetrahidrofurano, diclorometano, o un disolvente mixto de los mismos.

En algunas realizaciones de la presente solicitud, la reacción de conversión del grupo amido en grupo ciano (por ejemplo, el compuesto de fórmula **10** se prepara a partir del compuesto de fórmula **9**) se lleva a cabo en presencia de un agente deshidratante. El agente deshidratante se selecciona del grupo que consiste en oxiclورو de fósforo, cloruro cianúrico, pentóxido de fósforo, cloruro de tionilo, anhídrido trifluoroacético, anhídrido trifluorosulfónico, cloruro de oxalilo, y una combinación de los mismos, y preferiblemente oxiclورو de fósforo y cloruro cianúrico. La reacción de conversión del grupo amido en grupo ciano se lleva a cabo en presencia de un disolvente seleccionado del grupo que consiste en tetrahidrofurano, diclorometano, triclorometano, clorobenceno, acetonitrilo, DMA, NMP, DMSO, acetato de etilo, acetato de isopropilo, tolueno y xileno, o un disolvente mixto de dos o más de los disolventes anteriores, y preferiblemente diclorometano o NMP o un disolvente mixto de los mismos.

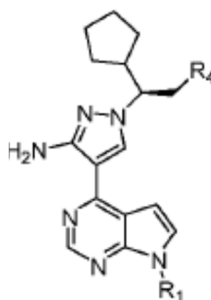
### Descripción y definición

En la presente solicitud, el término "SEM-" se refiere a 2-(trimetilsilil)etoximetilo.

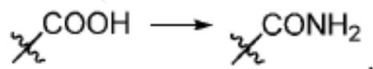
En la presente solicitud, cuando un enlace químico se representa por “ $\overset{\sim}{\sim}$ ”, significa que la dirección del enlace químico y un grupo alqueno al que está unido no está limitada. Por ejemplo, el compuesto de fórmula **5** incluye las siguientes estructuras:



En la presente solicitud, cuando  $R_3$  es H, el compuesto de fórmula II se refiere a la siguiente estructura:

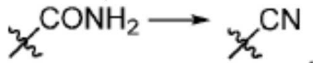


En la presente solicitud, la reacción de conversión del grupo carboxi en grupo amido se refiere a

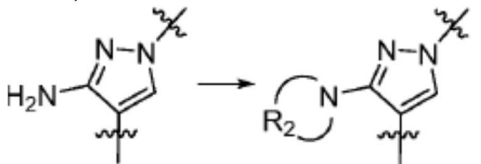


5

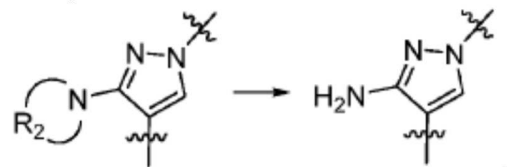
En la presente solicitud, la reacción de conversión del grupo amido en grupo ciano se refiere a



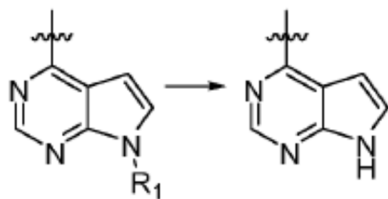
En la presente solicitud, la reacción de unión del grupo amino en un anillo pirazol con un grupo protector se refiere a



10 En la presente solicitud, la reacción de eliminación de un grupo protector de grupo amino en un anillo pirazol se refiere a



En la presente solicitud, la reacción de eliminación de  $R_1$  se refiere a



En la presente solicitud, la unión y eliminación del grupo protector de amino o el grupo protector de imida acíclica puede llevarse a cabo mediante un método convencional en la técnica y el método puede ser una reacción en un recipiente, o una reacción con múltiples etapas, por ejemplo, pero no limitado a, los descritos en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4ª Edición, Wiley Press" o "Protective Group Chemistry, Chemical Industry Press".

En algunas realizaciones de la presente solicitud, el compuesto quiral está en exceso enantiomérico, y el exceso enantiomérico se refiere al contenido de un isómero quiral (la cantidad de una sustancia) igual o superior a aproximadamente un 10 %, aproximadamente un 20 %, aproximadamente un 30 %, aproximadamente un 40 %, aproximadamente un 50 %, aproximadamente un 60 %, aproximadamente un 70 %, aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 %, aproximadamente un 99 %, aproximadamente un 99,1 %, aproximadamente un 99,2 %, aproximadamente un 99,3 %, aproximadamente un 99,4 %, aproximadamente un 99,5 %, aproximadamente un 99,6 %, aproximadamente un 99,7 %, aproximadamente un 99,8 %, aproximadamente un 99,9 %, o aproximadamente un 99,99 %.

Las representaciones gráficas para los compuestos racémicos, ambiescalémicos y escalémicos o enantioméricamente puros en la presente solicitud se obtienen de Maehr, J. Chem. Ed. 1985, 62: 114-120. A no ser que se especifique otra cosa, el enlace en forma de cuña y el enlace de línea punteada se usan para representar la configuración absoluta de un centro estereoscópico. Cuando los compuestos descritos en la presente memoria contienen un enlace doble olefínico u otro centro geoméricamente no simétrico, a no ser que se especifique otra cosa, comprenden los isómeros geométricos *E*, y *Z*. De manera similar, las formas tautómeras están todas incluidas en el alcance de la presente invención.

Los compuestos en la presente solicitud pueden tener isómeros geométricos o formas estereoisómeras particulares. Dichos compuestos están todos contemplados en la presente solicitud, incluyendo los isómeros *cis* y *trans*, los enantiómeros (-) y (+), los enantiómeros (*R*) y (*S*), diastereoisómeros, isómeros (*D*), isómeros (*L*), y mezclas racémicas de los mismos, y otras mezclas, tal como una mezcla con exceso enantiomérico o diastereoisomérico. Todas estas mezclas están incluidas en el alcance de la presente solicitud. Los sustituyentes tales como grupo alquilo pueden tener átomos de carbono no simétricos adicionales. Dichos isómeros y mezclas de los mismos están todos incluidos en el alcance de la presente invención.

En la presente solicitud, las reacciones se llevan a cabo opcionalmente en un disolvente, y todos los disolventes usados en la presente solicitud están disponibles comercialmente, y pueden usarse sin más purificación. Las reacciones se llevan a cabo habitualmente en un disolvente anhidro bajo una atmósfera de gas nitrógeno inerte.

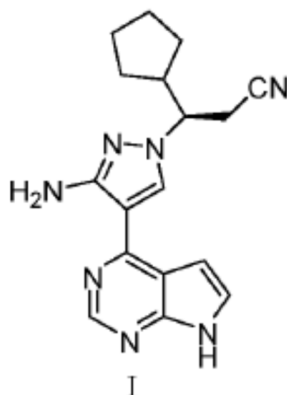
En la presente solicitud, los datos de resonancia magnética nuclear (RMN) de protón se registran en un espectrómetro BRUKER AVANCE III HD 500 M con un desplazamiento químico expresado en ppm en el campo bajo de tetrametilsilano; y la espectrometría de masa se midió por Waters ACQUITY UPLC + XEVO G2 QTof. El espectrómetro de masa está equipado con una fuente de electropulverización iónica (ESI) operando en modo positivo o negativo.

El método de preparación de la presente solicitud tiene al menos una de las siguientes ventajas: etapas cortas, alta estereoselectividad, alta utilización atómica, condiciones de reacción suaves y post tratamiento sencillo, evita el uso de un catalizador de la reacción asimétrico costoso, y es adecuado para la producción industrial.

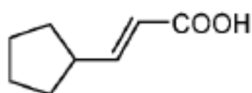
### Ejemplos específicos

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente las soluciones técnicas de la presente invención describen de una manera detallada y no limitante. No deben considerarse como limitantes del alcance de la invención, sino que son meramente ilustrativos y representantes típicos de la presente invención. Los disolventes, reactivos y materiales brutos usados en la presente invención son productos químicamente puros o analíticamente puros disponibles comercialmente.

Ejemplo 1: (3*R*)-3-{3-amino-4-{7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}-1*H*-pirazol-1-il}-3-ciclopentilpropionitrilo (I)

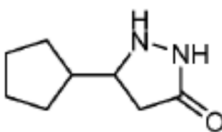


Etapla A: ácido 3-ciclopentilacrílico



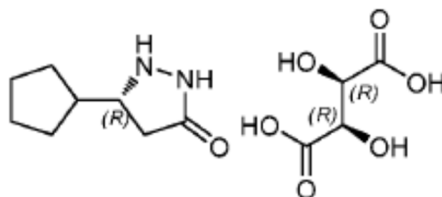
5 A una disolución 5 M de ácido malónico (312 g, 3,0 moles, 1,0 eq.) en piridina, se añadió ciclopentanocarbaldehído (344,4 g, 3,51 moles, 1,17 eq.) gota a gota a temperatura ambiente y se agitó durante 10 minutos; y después se añadió piperidina (6,2 g, 0,075 moles, 0,025 eq.) lentamente gota a gota, y la reacción se agitó durante 1 hora adicional a temperatura ambiente. La reacción se calentó hasta 70 ~80 °C, y se agitó durante 8 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para evaporar el disolvente, y el residuo resultante se ajustó a pH 3,0 con ácido clorhídrico concentrado, y se extrajo con acetato de etilo tres veces. La fase orgánica se combinó y se lavó con una disolución 2,5 M de hidróxido de sodio cinco veces. La capa acuosa se ajustó a pH 3,0 con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se combinó, se lavó con agua tres veces, después se lavó con una disolución saturada de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para rendir ácido 3-ciclopentilacrílico (391,2 g, rendimiento: 93 %). <sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,08 (dd, *J* = 15,6, 8,1 Hz, 1H), 5,81 (dd, *J* = 15,6, 1,1 Hz, 1H), 11,25 (s, 1H), 2,64 (m 1H), 1,63 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,72 (m, 2H); HRMS (ESI) calcd, para C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub> [M-H]<sup>-</sup> 139,0765; Encontrado: 139,0760.

Etapla B: 5-ciclopentilpirazolidin-3-ona



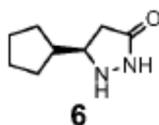
20 A ácido ciclopentilacrílico (378 g, 2,7 moles, 1,0 eq.) se añadió hidrato de hidrazina al 80 % (253,5 g, 4,05 moles, 1,5 eq.) gota a gota con agitación a temperatura ambiente, y se calentó hasta 70 ~ 80 °C y después la reacción se agitó durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 ~ 10 °C, se agitó para precipitar los cristales, y se filtró. La torta del filtro se lavó con agua dos veces y se secó con aire forzado durante 12 horas a 45 °C para rendir 5-ciclopentilpirazolidin-3-ona (292,5 g, rendimiento: 68 %).

Etapla C: R-5-ciclopentilpirazolidin-3-ona -D-tartrato



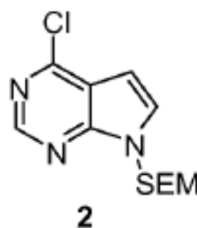
A una disolución de 5-ciclopentilpirazolidin-3-ona (278 g, 1,8 moles, 1,0 eq.) en acetona se añadió ácido D-tartárico (135 g, 0,9 moles, 0,5 eq.) con agitación a temperatura ambiente, y se agitó durante 2 horas para precipitar los cristales, y después se filtró. La torta del filtró se suspendió con acetona cinco veces, y se secó con aire forzado a 50 °C para rendir R-5-ciclopentilpirazolidin-3-ona -D-tartrato (241 g, rendimiento: 88 %, valor ee: 99,5 %).

5 Etapa D: R-5-ciclopentilpirazolidin-3-ona (**6**)



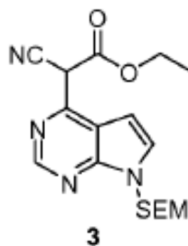
Se añadió una disolución 4 M de hidróxido de sodio (52,2 g, 2,61 moles, 1,74 eq.) a R-5-ciclopentilpirazolidin-3-ona-D-tartrato (228 g, 0,75 moles, 1,0 eq.) con agitación a temperatura ambiente, y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para rendir R-5-ciclopentilpirazolidin-3-ona (**6**) (100,6 g, rendimiento: 85,2 %, valor ee 99,5 %). <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,93 (s, 1H), 5,15 (s, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,67 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,26 (m, 1H), 1,14 (m, 1H); HRMS (ESI) calcd, para C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 155,1179; Encontrado: 155,1183.

Etapa E: 4-cloro-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**2**)



15 A una disolución de 4-cloropirrolo[2,3-d]pirimidina (200 g, 1,3 moles, 1,0 eq.) en N,N-dimetilformamida se añadió NaH al 60 % (62,4 g, 1,56 moles, 1,2 eq.) en un baño de hielo, y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente después de completar la adición. Se añadió cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEMCl, 260 g, 1,56 moles, 1,2 eq.) lentamente gota a gota con enfriamiento en un baño de hielo. Después de completar la adición, la reacción se agitó durante 1 hora en un baño de hielo, se inactivó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con una  
20 disolución saturada de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener un residuo, que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para rendir 4-cloro-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**2**) (312,2 g, rendimiento: 91,8 %). <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,64 (s, 1H), 7,38 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,64 (s, 2H), 3,52 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 0,90 (t, J = 8,2 Hz, 2H), -0,07 (s, 9H); HRMS (ESI) calcd, para C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>OSi [M+ H]<sup>+</sup> 284,0980; Encontrado: 284,0995.

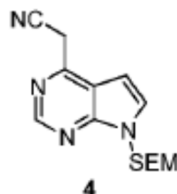
25 Etapa F: 2-Ciano-2-{7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}acetato de etilo (**3**)



30 A una disolución de 4-cloro-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**2**) (142 g, 0,5 moles, 1,0 eq.) y cianoacetato de etilo (85 g, 0,75 moles, 1,5 eq.) en DMF se añadió carbonato de potasio (207 g, 1,5 moles, 3,0 eq.) con agitación a temperatura ambiente, y después se calentó hasta 120 °C, y se agitó durante 4 horas a esa temperatura. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se inactivó con agua; se agitó para precipitar los cristales, y se filtró. La torta del filtro se lavó con agua, y se secó con aire forzado a 50 °C para rendir 2-ciano-2-{7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}acetato de etilo (**3**) (167 g, rendimiento: 92,6 %). <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 13,46 (s, 1H),

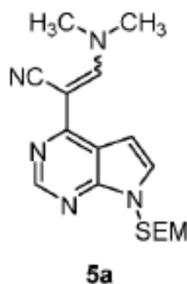
8,45 (s, 1H), 7,56 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 7,18 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,32 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,52 (t,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 1,27 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 0,83 (t,  $J = 8,2$  Hz, 2H), -0,08 (s, 9H); HRMS (ESI) calcd, para  $C_{17}H_{24}N_4O_3Si$   $[M+H]^+$  361,1690; Encontrado: 361,1699.

Etapla G: 2-{7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}acetonitrilo (**4**)



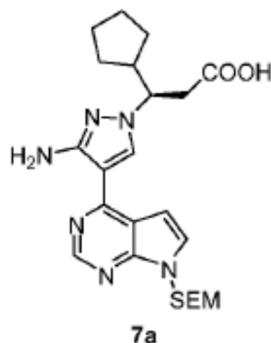
A una disolución de 2-ciano-2-{7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}acetato de etilo (**3**) (162,2 g, 0,45 moles, 1,0 eq.) en una mezcla de N-metilpirrolidona y agua se añadió cloruro de sodio (263 g, 4,5 moles, 10 eq.) con agitación a temperatura ambiente, y después se calentó hasta 160~170 °C y se agitó durante 30 horas. La reacción se inactivó con agua, y se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con una disolución saturada de salmuera, se filtró sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para obtener el residuo, que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para rendir 2-{7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}acetonitrilo (**4**) (98,6 g, rendimiento: 76 %).  $^1H$ -RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,18 (s, 1H), 7,77 (d,  $J = 3,4$  Hz, 1H), 6,83 (d,  $J = 3,4$  Hz, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,52 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 0,82 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H), -0,10 (s, 9H); HRMS (ESI) calcd, para  $C_{14}H_{20}N_4OSi$   $[M+H]^+$  289,1479; Encontrado: 289,1498.

Etapla H: 3-(dimetilamino)-2-{7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}acrilonitrilo (**5a**)



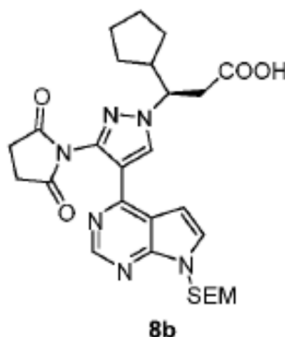
A una disolución de 2-{7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}acetonitrilo (**4**) (95 g, 0,33 moles, 1,0 eq.) en DMF se añadió DMF-DMA (119 g, 1,0 mol, 3,0 eq.) y se calentó a reflujo durante 2 horas. Después, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se agitó para precipitar los cristales después de la adición de agua, y después se filtró. La torta del filtro se lavó con agua, y se secó con aire forzado a 50 °C para rendir 3-(dimetilamino)-2-{7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}acrilonitrilo (**5a**) (106,5 g, rendimiento: 94 %).  $^1H$ -RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,50 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,26 (d,  $J = 3,7$  Hz, 1H), 7,18 (d,  $J = 3,7$  Hz, 1H), 5,56 (s, 2H), 3,49 (t,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 0,87 (t,  $J = 8,4$  Hz, 2H), -0,10 (s, 9H); HRMS (ESI) calcd, para  $C_{17}H_{25}N_5OSi$   $[M+H]^+$  344,1901; Encontrado: 344,1907.

Etapa I: ácido (R)-3-{3-amino-4-{7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il}-3-ciclopentilpropiónico (**7a**)



A una disolución de 3-(dimetilamino)-2-{7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]acrilonitrilo (**5a**) (68,7 g, 0,2 moles, 1,0 eq.) y R-5-ciclopentilpirazolidin-3-ona (**6**) (37,0 g, 0,24 moles, 1,2 eq.) en N-metilpirrolidona se añadió acetato de potasio (1,5 eq.) con agitación a temperatura ambiente, y después se calentó hasta 120 ~ 130 °C y se agitó durante 12 horas. La reacción se inactivó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua tres veces y después con una disolución saturada de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener el residuo, que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para rendir ácido (R)-3-{3-amino-4-{7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il}-3-ciclopentilpropiónico (**7a**) (37,6 g, rendimiento: 40,1 %, valor ee: 99,8 %). <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,74 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,32 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 5,63 (m, 2H), 4,19 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 3,52 (m, 1H), 3,52 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 3,09 (dd, J = 16,7, 8,2 Hz, 1H), 2,87 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 2,41 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,15 (m, 1H), 0,91 (t, J = 8,4 Hz, 2H), -0,06 (s, 9H); HRMS (ESI) calcd, para C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>Si [M+H]<sup>+</sup> 471,2534; Encontrado: 471,2538.

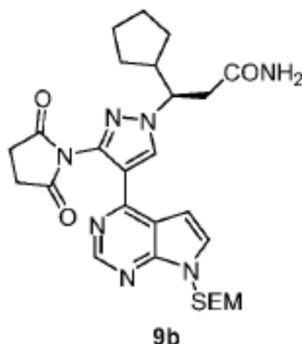
Etapa J: ácido (R)-3-{3-(2,5-dioxopirrol-1-il)-4-{7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il}-3-ciclopentilpropiónico (**8b**)



A una disolución 0,2 M de ácido (R)-3-{3-amino-4-{7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il}-3-ciclopentilpropiónico (**7a**) (35,0 g, 74,3 mmoles, 1,0 eq.) en tolueno se añadió anhídrido butanodioico (10,4 g, 104 mmoles, 1,4 eq.) con agitación a temperatura ambiente, y se calentó a reflujo (separación de agua) durante 14 horas bajo la protección de gas nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para evaporar el disolvente, y el residuo se disolvió en acetato de etilo, y se lavó secuencialmente con agua, una disolución saturada de bicarbonato de sodio y una disolución saturada de salmuera. A la capa de acetato de etilo se añadieron sulfato de sodio anhidro y carbón activado, se agitó, se secó, y se decoloró, y después se filtró y se concentró bajo presión reducida para rendir ácido (R)-3-{3-(2,5-dioxopirrol-1-il)-4-{7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il}-3-ciclopentilpropiónico (**8b**) (39 g, 70,6 mmoles, rendimiento: 40,1 %). <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,65 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,28 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 5,59 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 5,53 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,44 (td, J = 9,9, 3,2 Hz, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,02 (dd, J = 16,8, 10,0 Hz, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,52 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 1,50 (m, 2H), 1,14 (m, 1H), 0,88 (m, 2H), -0,07 (s, 9H); HRMS (ESI) calcd, para C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>Si [M+H]<sup>+</sup> 553,2589; Encontrado: 553,2603.



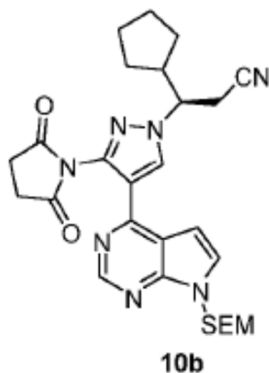
Etapla K: (R)-3-ciclopentil-3-[3-(2,5-dioxopirrol-1-il)-4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanamida (**9b**)



A una disolución 0,18 M de ácido (R)-3-[3-(2,5-dioxopirrol-1-il)-4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropiónico (**8b**) (35,0 g, 63,3 mmoles, 1,0 eq.) en diclorometano se añadió cloruro de oxalilo (20,0 g, 158 mmoles, 2,5 eq.) gota a gota en un baño de hielo con agitación y la protección de gas nitrógeno. Después de completar la adición, se añadió DMF (0,1 g, 1,3 mmoles, 0,02 eq.) gota a gota, y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para evaporar el disolvente, y el residuo se disolvió en THF que se había secado con un alambre de sodio y redestilado, añadido a una disolución 2 M de amoníaco acuoso (20,0, 0,32 moles, 5,0 eq.) en THF gota a gota, y se agitó durante 30 min en un baño de hielo. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para evaporar el THF, después se enfrió en un baño de hielo para precipitar los cristales durante 2 h, y se filtró. La torta del filtro se lavó con agua, y se secó con aire forzado a 50° C para rendir (R)-3-ciclopentil-3-[3-(2,5-dioxopirrol-1-il)-4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanamida (**9b**) (29,8 g, rendimiento: 85,5 %).

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,65 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,32 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 3,7, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,60 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 5,56 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 5,44 (s, 1H), 4,40 (td, *J* = 10,6, 3,2 Hz, 1H), 3,47 (dd, *J* = 9,1, 7,5 Hz, 2H), 2,99 (dd, *J* = 14,4, 11,0 Hz, 1H), 2,91 (s, 4H), 2,67 (dd, *J* = 14,4, 3,3 Hz, 1H), 2,48 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,58 (m, 2H), 1,57 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,31 (m, 1H), 1,21 (m, 1H), 0,88 (dd, 9,1, 7,5, 2H), -0,08 (s, 9H); HRMS(ES) calcd, para C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>Si [M+H]<sup>+</sup> 552,2749 Encontrado: 552,2759.

Etapla L: (R)-3-ciclopentil-3-[3-(2,5-dioxopirrol-1-il)-4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propionitrilo (**10b**)

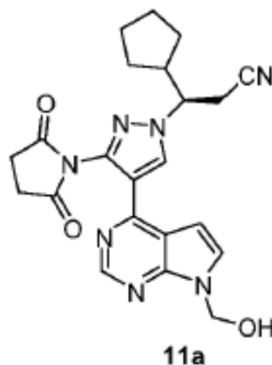


A una disolución 0,2 M de (R)-3-ciclopentil-3-[3-(2,5-dioxopirrol-1-il)-4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanamida (**9b**) (25 g, 45,3 mmoles, 1,0 eq.) en diclorometano se añadió oxicloruro de fósforo (27,8 g, 81 mmoles, 4,0 eq.) gota a gota en un baño de hielo con agitación y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente después de completar la adición. La reacción se inactivó con agua, y la capa orgánica se lavó agua, se agitó después de la adición de sulfato de magnesio anhidro y carbón activado, se secó, se decoloró, y después se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para eliminar el disolvente para rendir (R)-3-ciclopentil-3-[3-(2,5-dioxopirrol-1-il)-4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propionitrilo (**10b**) (22,2 g, 41,7 mmoles, rendimiento: 92 %).

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,70 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 5,62 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 5,58 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,09 (dd, *J* = 16,8, 4,3 Hz, 1H), 3,01 (dd, *J* = 16,8, 4,3 Hz,

1H), 2,94 (s, 4H), 2,62 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,69 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 1,58 (m, 2H), 1,27 (m, 2H), 0,90 (t,  $J = 8,3$  Hz, 2H), -0,06 (s, 9H); HRMS (ESI) calcd, para  $C_{27}H_{35}N_7O_3Si$   $[M+H]^+$  534,2643; Encontrado: 534,2657.

Etapa M: (R)-3-ciclopentil-3-[3-(2,5-dioxopirrol-1-il)-4-((7-hidroximetil)-7H-pirrol-2,3-dipirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propionitrilo (**11a**)



5

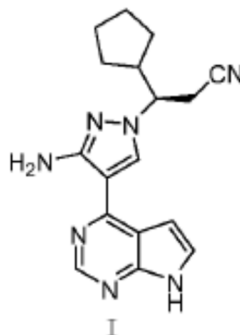
A una disolución 0,2 M de (R)-3-ciclopentil-3-[3-(2,5-dioxopirrol-1-il)-4-((7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrol-2,3-dipirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propionitrilo (**10b**) (20 g, 37,5 mmoles, 1,0 eq.) en diclorometano se añadió una disolución de trifluoruro de boro al 47 % en dietil éter gota a gota en un baño de hielo con agitación, y se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua, se ajustó a pH 6 ~ 7 con una disolución de NaOH al 10 %, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una disolución saturada de salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para rendir (R)-3-ciclopentil-3-[3-(2,5-dioxopirrol-1-il)-4-((7-hidroximetil)-7H-pirrol-2,3-dipirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propionitrilo (**11a**) (14,4 g, rendimiento: 88,5 %)

10

15

$^1H$ -RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,54 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,31 (d,  $J = 3,7$  Hz, 1H), 6,52 (d,  $J = 3,7$  Hz, 1H), 5,68 (d,  $J = 10,9$  Hz, 1H), 5,61 (d,  $J = 10,9$  Hz, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,13 (dd,  $J = 17,2, 7,9$  Hz, 1H), 3,03 (dd,  $J = 17,2, 4,3$  Hz, 1H), 2,94 (s, 4H), 2,62 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,64 (m, 2H), 1,30 (m, 1H), 1,29 (m, 2H); HRMS (ESI) calcd, para  $C_{22}H_{23}N_7O_3$   $[M+H]^+$  434,1935; Encontrado: 434,1944.

Etapa N: (R)-3-[3-amino-4-(7H-pirrol-2,3-dipirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropionitrilo (**I**)



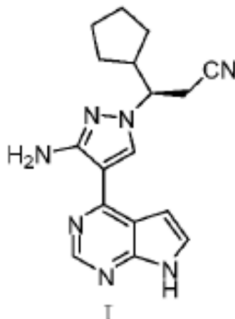
20

A una disolución 0,2 M de (R)-3-[3-(2,5-dioxopirrol-1-il)-4-((7-hidroximetil)-7H-pirrol-2,3-dipirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropionitrilo (**11a**) (12 g, 27,7 mmoles, 1,0 eq.) en metanol se añadió hidrato de hidrazina al 80 % (8,7 g, 138 mmoles, 5,0 eq.) gota a gota con agitación a temperatura ambiente, y se calentó a reflujo durante 8 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para evaporar el disolvente, y el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y una disolución saturada de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro toda la noche, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para rendir (R)-3-[3-amino-4-(7H-pirrol-2,3-dipirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropionitrilo (**I**) (7,7 g, rendimiento: 87 %, valor ee: 99,8 %).

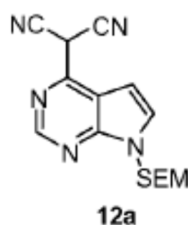
25

$^1H$ -RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  11,73 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,32 (d,  $J = 3,5$  Hz, 1H), 6,62 (d,  $J = 3,5$  Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,05 (td,  $J = 9,5, 3,5$  Hz, 1H), 3,12 (dd,  $J = 17,1, 8,9$  Hz, 1H), 2,91 (dd,  $J = 17,1, 3,6$  Hz, 1H), 2,54 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,63 (m, 4H), 1,27 (m, 1H), 1,26 (m, 2H); HRMS (ESI) calcd, para  $C_{17}H_{19}N_7$   $[M+H]^+$  322,1775; Encontrado: 322,1783.

Ejemplo 2 (3R)-3-{3-amino-4-{7H-pirrol-2,3-d}pirimidin-4-il}-1H-pirazol-1-il}-3-ciclopentilpropionitrilo (**I**)



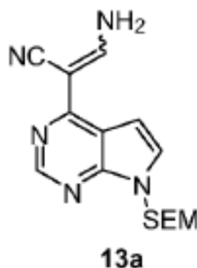
Etapa A: 2-{7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol-2,3-d}pirimidin-4-il}malononitrilo (**12a**)



- 5 A una disolución 0,5 M del compuesto (**2**) obtenido en la Etapa E del Ejemplo 1 (141,9 g, 0,5 moles, 1,0 eq.) en DMF se añadieron secuencialmente malononitrilo (39,7 g, 0,6 moles, 1,2 eq.) y carbonato de potasio (207,3 g, 1,5 moles, 3,0 eq.) con agitación a temperatura ambiente, se calentó hasta 120° C, y se agitó durante 6 horas a esa temperatura. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró, y el filtrado se diluyó con agua purificada y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se ajustó a pH 3,0, con HCl 3 M, se agitó a 5-15 °C para precipitar los cristales, y se filtró. La torta del filtro se lavó con agua, y se secó con aire forzado a 50 °C para rendir 2-{7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol-2,3-d}pirimidin-4-il}malononitrilo (**12a**) (145 g, rendimiento: 92,5 %).

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12,87 (brs, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,54 (s, 2H), 3,51 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 0,82 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), -0,09 (s, 9H); HRMS (ESI) calcd, para C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>Si [M+H]<sup>+</sup> 314,1432; Encontrado: 314,1439.

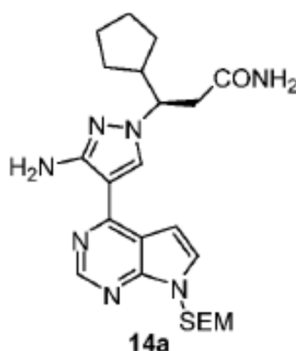
- 15 Etapa B: 3-amino-2-{7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol-2,3-d}pirimidin-4-il}acrilonitrilo (**13a**)



- 20 A una disolución 0,3 M de 2-{7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol-2,3-d}pirimidin-4-il}malononitrilo (**12a**) (141 g, 0,45 moles) en DMF se añadió Pd/C al 5 % (39,2 g) con agitación a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó uniformemente y se añadió a un reactor de hidrogenación, y se agitó durante 24 horas bajo 1,0 MPa de presión de hidrógeno controlada, y después se filtró. Se añadió agua al filtrado, los cristales precipitaron, y se filtró. La torta del filtro se lavó con agua, y se secó con aire forzado a 45 °C para rendir 3-amino-2-{7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol-2,3-d}pirimidin-4-il}acrilonitrilo (**13a**) (136,2 g, rendimiento: 96 %).

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,62 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 5,60 (d, *J* = 16,3 Hz, 2H), 3,50 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 0,81 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), -0,11 (s, 9H); HRMS (ESI) Calcd. para C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>OSi [M+H]<sup>+</sup> 316,1588; Encontrado: 316,1590.

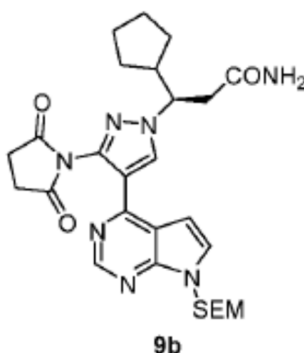
Etapa C: (R)-3-{3-amino-4-{7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il}-1H-pirazol-1-il}-3-ciclopentilpropanamida (**14a**)



A una disolución 0,5 M de 3-amino-2-{7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il}acrilonitrilo (**13a**) (101 g, 0,32 moles, 1,0 eq.) en N-metilpirrolidona se añadieron secuencialmente el compuesto (**6**) (59,2 g, 0,48 moles, 1,2 eq.) obtenido en la Etapa D del Ejemplo 1 y N,N-diisopropiletilamina (62 g, 0,48 moles, 1,5 eq.) con agitación a temperatura ambiente, y se calentó hasta 120 °C durante 12 horas bajo la protección de gas nitrógeno. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se inactivó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y una disolución saturada de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se decoloró con carbón activado, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener el residuo pegajoso, que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para rendir (R)-3-{3-amino-4-{7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il}-1H-pirazol-1-il}-3-ciclopentilpropanamida (**14a**) (89,2 g, rendimiento: 59,4 %, valor ee: 100,0 %).

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,78 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,33 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,66 (d, *J* = 10,7 Hz, 2H), 5,45 (s, 1H), 4,20 (td, *J* = 10,5, 3,0 Hz, 1H), 3,53 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 2,99 (dd, *J* = 14,5, 10,9 Hz, 1H), 2,67 (dd, *J* = 14,4, 3,3 Hz, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,28 (m, 2H), 1,16 (m, 1H), 0,92 (dd, *J* = 8,9, 7,7 Hz, 2H), -0,05 (s, 9H); HRMS (ESI) Calcd. para C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>Si [M+H]<sup>+</sup> 470,2694; Encontrado: 470,2704.

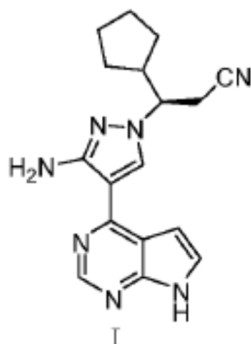
Etapa D: (R)-3-{3-(2,5-dioxopirrol-1-il)-4-{7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il}-1H-pirazol-1-il}-3-ciclopentilpropanamida (**9b**)



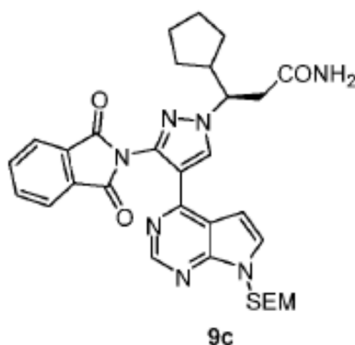
A una disolución 0,2 M de (R)-3-{3-amino-4-{7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il}-1H-pirazol-1-il}-3-ciclopentilpropanamida (**14a**) (40 g, 85,2 mmoles, 1,0 eq.) en tolueno se añadió anhídrido butanodioico (11,9 g, 119 mmoles, 1,4 eq.) con agitación a temperatura ambiente, y se calentó a reflujo durante 8 horas con agitación. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se concentró bajo presión reducida para evaporar el disolvente, y el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y una disolución saturada de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para rendir (R)-3-{3-(2,5-dioxopirrol-1-il)-4-{7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il}-1H-pirazol-1-il}-3-ciclopentilpropanamida (**9b**) (42,8 g, rendimiento:

91,2 %). Los datos se refirieron a la Etapa K del Ejemplo 1. Las etapas posteriores son las mismas que las Etapas L a N del Ejemplo 1.

Ejemplo 3 (3R)-3-{3-amino-4-{7H-pirrol-2,3-dipirimidin-4-il}-1H-pirazol-1-il}-3-ciclopentilpropionitrilo (**I**)



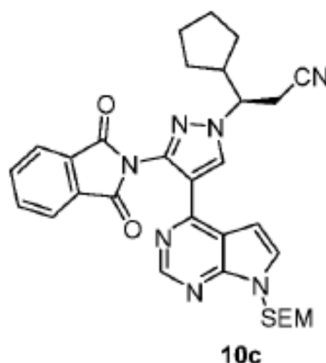
- 5 Etapa A: (R)-3-{3-(1,3-dioxoisindol-2-il)-4-{7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol-2,3-dipirimidin-4-il}}-1H-pirazol-1-il}-3-ciclopentilpropanamida (**9c**)



- 10 A una disolución 0,15 M del compuesto obtenido en la Etapa C del Ejemplo 2 (**14a**) (40 g, 85,2 mmoles, 1,0 eq.) en tolueno se añadió anhídrido ftálico (15,1 g, 0,1 moles, 1,2 eq.) con agitación a temperatura ambiente, se calentó a reflujo durante 4 horas, y después se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para evaporar el disolvente, se disolvió en acetato de etilo, se lavó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio, agua y una disolución saturada de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para rendir (R)-3-{3-(1,3-dioxoisindol-2-il)-4-{7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol-2,3-dipirimidin-4-il}}-1H-pirazol-1-il}-3-ciclopentilpropanamida (**9c**) (47,3 g, rendimiento: 92,5 %).

- 15 <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,45 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,81 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 6,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,60 (s, 2H), 5,44 (s, 1H), 4,46 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 3,50 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 3,12 (t, J = 12,5 Hz, 2H), 2,77 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 2,59 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,73-1,60 (m, 5H), 1,41-1,27 (m, 3H), 0,89 (t, J = 8,1 Hz, 2H), -0,06 (s, 9H); HRMS (ES) Calcd, para C<sub>31</sub>H<sub>37</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>Si [M+ H]<sup>+</sup> 600,2749; Encontrado: 600,2756.

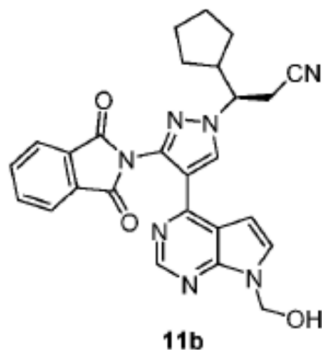
Etapa B: (R)-3-{3-(1,3-dioxoisindol-2-il)-4-[7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il]}-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropionitrilo (**10c**)



A una disolución 0,15 M de (R)-3-ciclopentil-3-{3-(1,3-dioxoisindol-2-il)-4-[7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il]}-1H-pirazol-1-il]propanamida (**9c**) (45 g, 75 mmoles, 1,0 eq.) en diclorometano, se añadió oxicloruro de fósforo (46 g, 0,3 moles, 4,0 eq.) gota a gota en un baño de hielo con agitación, y se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para rendir (R)-3-{3-(1,3-dioxoisindol-2-il)-4-[7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il]}-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropionitrilo (**10c**) (40,1 g, rendimiento: 92 %).

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,49 (1H, s), 8,38 (s, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,80 (m, 2H), 7,34 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 5,60 (d, J = 3,4 Hz, 2H), 4,36 (m, 1H), 3,50 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 3,16 (dd, J = 17,5, 7,4 Hz, 1H), 3,07 (dd, J = 17,5, 4,1 Hz, 1H), 2,85 (s, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,76-1,62 (m, 5H), 1,36-1,33 (m, 3H), 0,89 (t, J = 8,1 Hz, 2H), -0,06 (s, 9H); HRMS (ESI) Calcd, para C<sub>31</sub>H<sub>35</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>Si [M+H]<sup>+</sup> 582,2643; Encontrado: 582,2653.

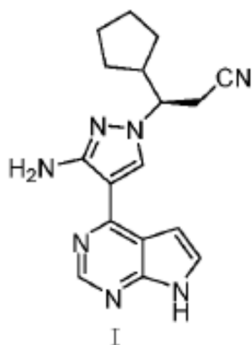
Etapa C: (R)-3-{3-(1,3-dioxoisindol-2-il)-4-[7-(hidroximetil)-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il]}-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropionitrilo (**11b**)



A una disolución 0,15 M de (R)-3-{3-(1,3-dioxoisindol-2-il)-4-[7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il]}-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropionitrilo (**10c**) (37,8 g, 65 mmoles, 1,0 eq.) en diclorometano se añadió una disolución de trifluoruro de boro al 47 % en dietil éter (59 g, 0,2 moles, 3,0 eq.) gota a gota en un baño de hielo con agitación, y después se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para evaporar el disolvente, y el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo y se ajustó a pH 6 ~ 7 con una disolución de NaOH al 10 %. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y una disolución saturada de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para rendir (R)-3-{3-(1,3-dioxoisindol-2-il)-4-[7-(hidroximetil)-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il]}-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropionitrilo (**11b**) (26,9 g, rendimiento: 86 %).

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,30 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,77 (m, 2H), 7,21, (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,54 (q, J = 10,8 Hz, 2H), 4,34 (m, 1H), 3,17 (dd, J = 17,2, 8,0 Hz, 2H), 3,03 (dd, J = 17,2, 2,8 Hz, 1H), 2,62 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,71-1,56 (m, 6H), 1,33-1,24 (m, 4H); HRMS (ESI) Calcd, para C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 482,1935; Encontrado: 482,1947.

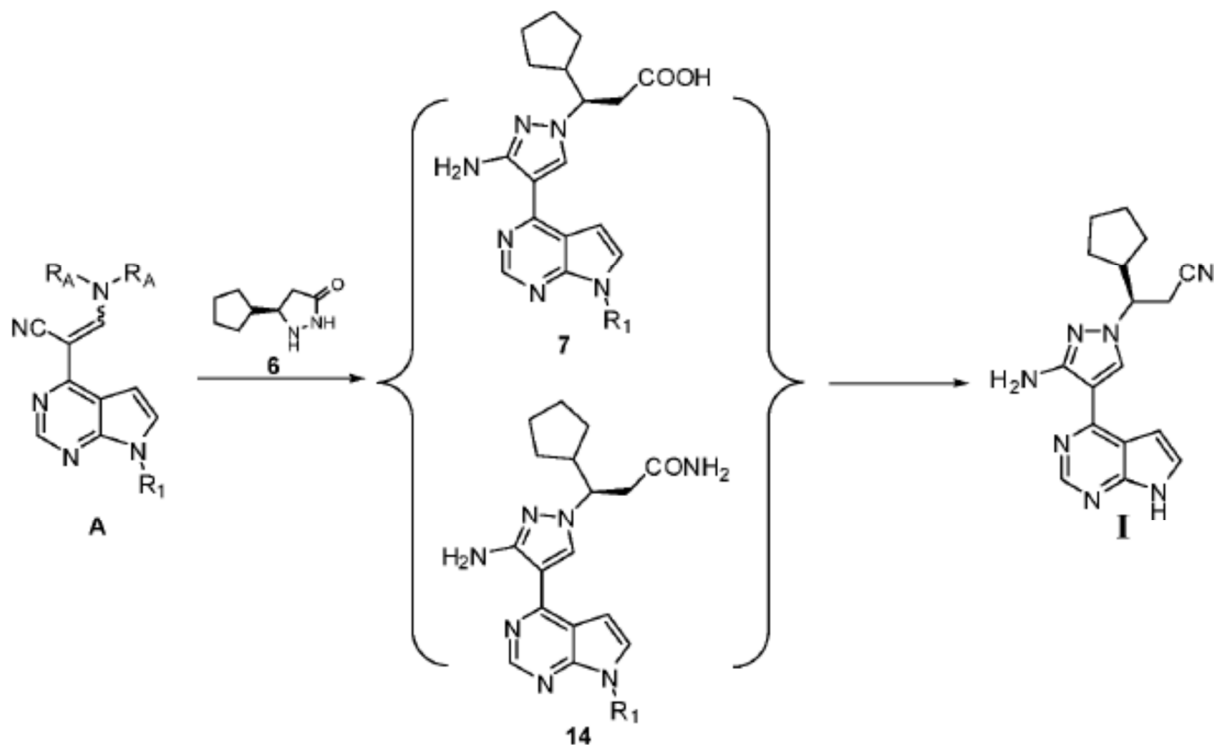
Etapla D: (R)-3-[3-amino-4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropionitrilo (**I**)



- 5 A una disolución 0,2 M de (R)-3-[3-(2,5-dioxoisoindol-2-il)-4-(7-hidroximetil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropionitrilo (**11b**) (24,1 g, 50 mmoles, 1,0 eq.) en metanol se añadió hidrato de hidrazina al 80 % (15,6 g, 0,25 mmoles, 5,0 eq.) gota a gota con agitación a temperatura ambiente, y después se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para evaporar el disolvente, y el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y una disolución saturada de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para rendir (R)-3-[3-amino-4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropionitrilo (**I**) (14,7 g, rendimiento: 91,4 %, valor ee: 100,0 %). Los datos se refirieron a la Etapa N del Ejemplo 1.

## REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar un compuesto de fórmula **I**, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula **A** con un compuesto de fórmula **6** o una sal del mismo para obtener un compuesto de fórmula **7** o un compuesto de fórmula **14** y preparar el compuesto de fórmula **I** a partir del compuesto de fórmula **7** o el compuesto de fórmula **14**:

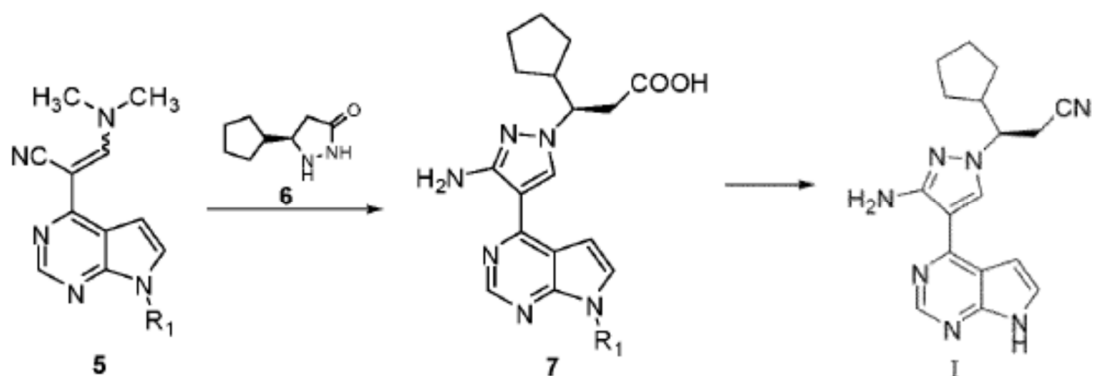


5

en donde  $R_1$  se selecciona del grupo que consiste en H y un grupo protector de amino; y  $R_A$  se selecciona del grupo que consiste en H y  $CH_3$ .

2. El método de la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula **5** con el compuesto de fórmula **6** o una sal del mismo para obtener el compuesto de fórmula **7** y preparar el compuesto de fórmula **I** a partir del compuesto de fórmula **7**:

10



en donde  $R_1$  se selecciona del grupo que consiste en H y un grupo protector de amino.

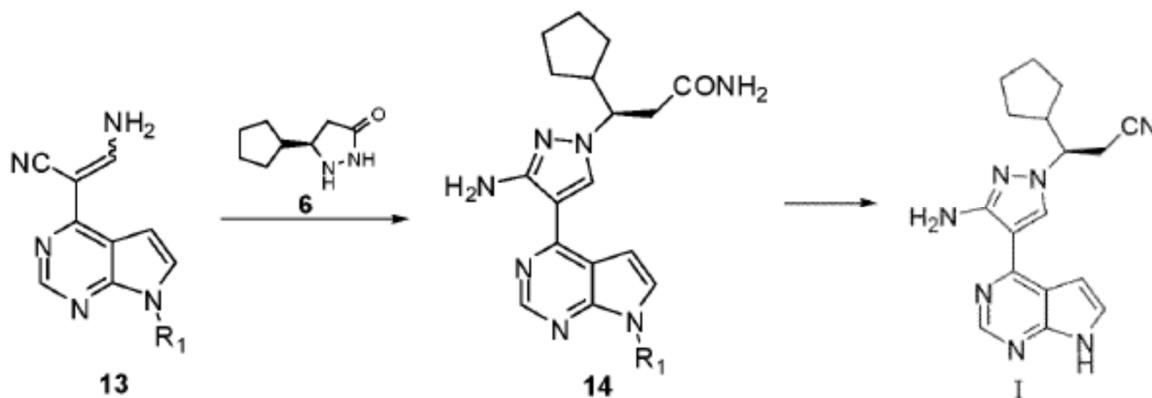


3. El método de la reivindicación 2, en donde el proceso para preparar el compuesto de fórmula **I** a partir del compuesto de fórmula **7** comprende: a) una reacción de conversión de un grupo carboxi en un grupo amido, b) una reacción de conversión de un grupo amido en un grupo ciano, c) una reacción de unión del grupo amino en un anillo pirazol con un grupo protector, d) una reacción de eliminación del grupo protector del grupo amino en el anillo pirazol, y/o e) una reacción de eliminación de R<sub>1</sub>.

4. El método de la reivindicación 2, en donde R<sub>1</sub> en el compuesto de fórmula **7** es un grupo protector de amino, y el proceso para preparar el compuesto de fórmula **I** a partir del compuesto de fórmula **7** comprende las siguientes etapas: (1) unión de un grupo amino en un anillo pirazol del compuesto de fórmula **7** con un grupo protector; (2) conversión de un grupo carboxi del compuesto obtenido en la etapa (1) en un grupo amido; (3) conversión del grupo amido del compuesto obtenido en la etapa (2) en un grupo ciano; (4) eliminación del grupo protector del grupo amino en el anillo pirazol del compuesto obtenido en la etapa (3), y (5) eliminación de R<sub>1</sub> antes de la etapa (1), después de la etapa (1), pero antes de la etapa (2), después de la etapa (2), pero antes de la etapa (3), después de la etapa (3), pero antes de la etapa (4), después de la etapa (4), o al mismo tiempo que la etapa (4).

5. El método de la reivindicación 2, en donde R<sub>1</sub> en el compuesto de fórmula **7** es H, y el proceso para preparar el compuesto de fórmula **I** a partir del compuesto de fórmula **7** comprende las siguientes etapas: (1) unión de un grupo amino en un anillo pirazol del compuesto de fórmula **7** con un grupo protector; (2) conversión de un grupo carboxi del compuesto obtenido en la etapa (1) en un grupo amido; (3) conversión del grupo amido del compuesto obtenido en la etapa (2) en un grupo ciano; y (4) eliminación del grupo protector del grupo amino en el anillo pirazol del compuesto obtenido en la etapa (3).

6. El método de la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula **13** con un compuesto de fórmula **6** o una sal del mismo para obtener un compuesto de fórmula **14** y preparar el compuesto de fórmula **I** a partir del compuesto de fórmula **14**:



en donde R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en H y un grupo protector de amino.

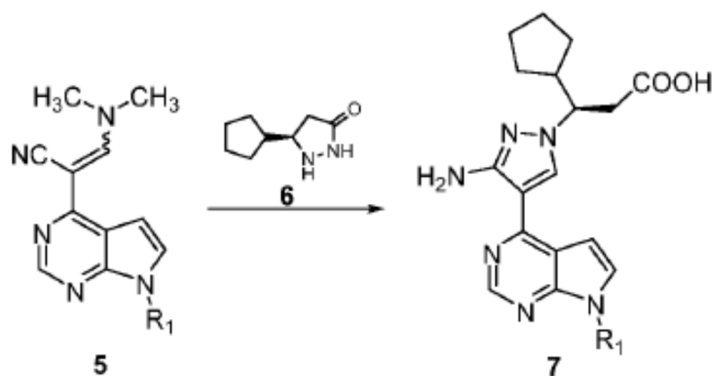
7. El método de la reivindicación 6, en donde el proceso para preparar el compuesto de fórmula **I** a partir del compuesto de fórmula **14** comprende f) una reacción de conversión de un grupo amido en un grupo ciano, g) una reacción de unión del grupo amino en un anillo pirazol con un grupo protector, h) una reacción de eliminación del grupo protector del grupo amino en el anillo pirazol, y/o i) una reacción de eliminación de R<sub>1</sub>.

8. El método de la reivindicación 6, en donde R<sub>1</sub> en el compuesto de la fórmula **14** es un grupo protector de amino, y el proceso para preparar el compuesto de fórmula **I** a partir del compuesto de fórmula **14** comprende las siguientes etapas: (1) unión de un grupo amino en un anillo pirazol del compuesto de fórmula **14** con un grupo protector; (2) conversión del grupo amido del compuesto obtenido en la etapa (1) en un grupo ciano; (3) eliminación del grupo protector del grupo amino en el anillo pirazol del compuesto obtenido en la etapa (2), y (4) eliminación de R<sub>1</sub> antes de la etapa (1), después de la etapa (1), pero antes de la etapa (2), después de la etapa (2), pero antes de la etapa (3), después de la etapa (3), o al mismo tiempo que la etapa (3).

9. El método de la reivindicación 6, en donde R<sub>1</sub> en el compuesto de la fórmula **14** es H, y el proceso para preparar el compuesto de fórmula **I** a partir del compuesto de fórmula **14** comprende las siguientes etapas: (1) unión de un grupo amino en un anillo pirazol del compuesto de fórmula **14** con un grupo protector; (2) conversión del grupo amido del

compuesto obtenido en la etapa (1) en un grupo ciano; y (3) eliminación del grupo protector del grupo amino en el anillo pirazol del compuesto obtenido en la etapa (2).

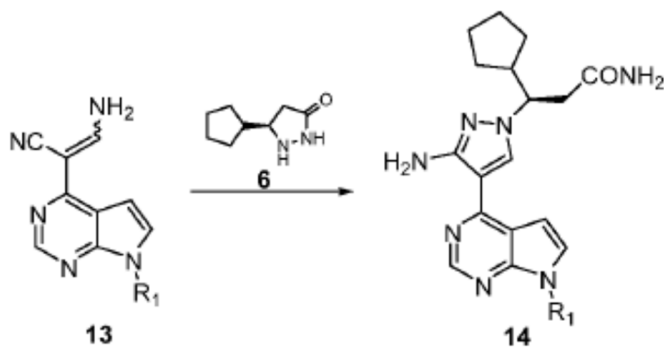
10. Un método para preparar un compuesto de fórmula **7**, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula **5** con un compuesto de fórmula **6** o una sal del mismo para obtener el compuesto de fórmula **7**:



5

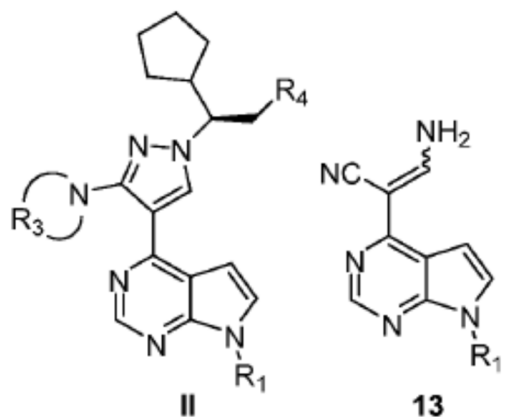
en donde R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en H y un grupo protector de amino.

11. Un método para preparar un compuesto de fórmula **14**, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula **13** con un compuesto de fórmula **6** o una sal del mismo para obtener el compuesto de fórmula **14**:



10 en donde R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en H y un grupo protector de amino.

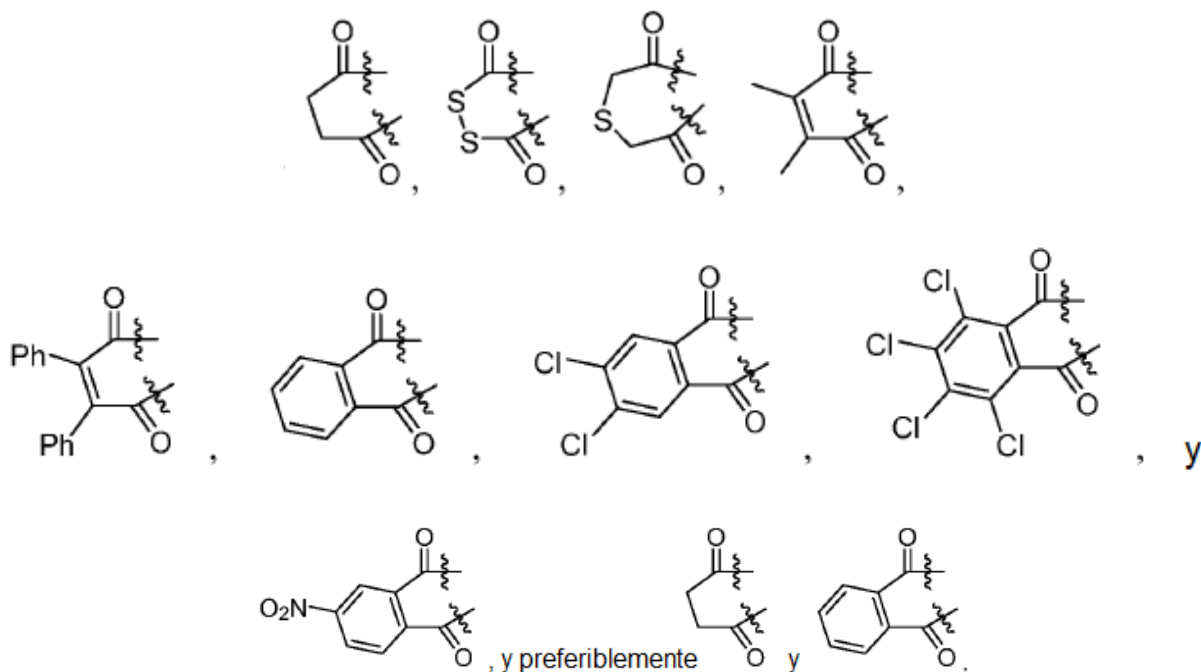
12. Un compuesto de fórmula **II** o un compuesto de fórmula **13**:



en donde R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en H y un grupo protector de amino; R<sub>3</sub> se selecciona del grupo que consiste en H y un grupo protector de imida cíclica; y R<sub>4</sub> se selecciona del grupo que consiste en -COOH, -CONH<sub>2</sub> y -CN, con la condición de que si R<sub>4</sub> es -CN, R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> no son ambos H.

13. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, 10, y 11, o el compuesto de la reivindicación 12, en donde el grupo protector de amino se selecciona del grupo que consiste en hidroximetilo, benciloxycarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, 2-(trimetilsilil)etoxycarbonilo, 2-(4-trifluorometilbencenosulfonil)etoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo, 1-adamantiloxycarbonilo, 2-adamantilcarbonilo, 2,4-dimetilpent-3-ioxycarbonilo, ciclohexiloxycarbonilo, 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, vinilo, 2-cloroetilo, 2-bencenosulfoniletilo, *p*-nitrobencenosulfonilo, *p*-metilbencenosulfonilo, bencenosulfonilo, metanosulfonilo, alilo, bencilo, 2-nitrobencilo, 4-nitrobencilo, difenil-4-piridilmetilo, N',N'-dimetilhidrazino, metoximetilo, terc-butiloximetilo, benciloximetilo, 2-tetrahidropiraniilo, tri(alquil C<sub>1-4</sub>)sililo, 1,1-dietoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo y N-pivaloiloximetilo, preferiblemente hidroximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, N-pivaloiloximetilo, *p*-nitrobencenosulfonilo, *p*-metilbencenosulfonilo, bencenosulfonilo, metanosulfonilo y bencilo, y más preferiblemente hidroximetilo y 2-(trimetilsilil)etoximetilo.

14. El compuesto de la reivindicación 12, en donde el grupo protector de imida cíclica se selecciona del grupo que consiste en



15. Uso del compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14 en la preparación del compuesto de fórmula I.