PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDINAS SUSTITUIDAS, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN TERAPÉUTICA

En el presente documento se describen compuestos de pirrolo[2,3-d]pirimidina sustituidos, procedimientos para su preparación, composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos, así como usos terapéuticos de los mismos.

ANTECEDENTES

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo dependiente de la edad con una gran necesidad médica no satisfecha, en el contexto de una población que envejece. Las mutaciones en varios genes segregan la EP en familias. Entre ellas, siete mutaciones de la quinasa 2 rica en repeticiones de leucina (LRRK2) están relacionadas con formas autosómicas dominantes de la EP. Los polimorfos de LRRK2 se identificaron como factores de riesgo para la EP esporádica en estudios de asociación del genoma completo (J.H. Kluss, Biochemical Society Transactions 2019). Los portadores de LRRK2 comparten síntomas clínicos, inicio de la enfermedad y progresión similares con pacientes esporádicos (H. Tomiyama, Hum. Mov. Disord. 2006) lo que sugiere que las rutas de señalización de LRRK2 pueden ser fundamentales para los procesos que subyacen en la EP de LRRK2 tanto familiar como de aparición tardía esporádica. Todas las mutaciones patógenas de LRRK2, así como la mutación VPS35 D620N, que es otro objetivo genéticamente relacionado con la EP, inducen una mayor actividad de la quinasa LRRK2 (M. Steger et al., eLife 2016; R, Mir et al., Biochem *J.* 2018). Más allá de la EP familiar, se describió mayor actividad o nivel de LRRK2 en cerebros humanos de pacientes con EP idiopática (R. Di Maio et al., Sci. Transl. Med. 2018). Estos resultados apoyan la hipótesis de que la actividad desregulada de la quinasa LRRK2 puede contribuir a la patogénesis, lo que sugiere el potencial terapéutico de los inhibidores de la quinasa LRRK2 para bloquear la señalización aberrante dependiente de LRRK2 tanto en la forma LRRK2 como en la idiopática de la EP (A.B. West *Exp.* Neurol. 2017). La acumulación de agregados de sinucleína y la pérdida de neuronas dopaminérgicas son las principales características de la EP. El bloqueo de estos fenotipos después del tratamiento con inhibidor de la quinasa LRRK2 se demostró en numerosos informes (E.M. Rocha et al, Neurobiol. Of Disease 2019). Estos resultados respaldan la hipótesis de que los potentes inhibidores de la quinasa LRRK2 que penetran el cerebro tienen potencial terapéutico para el tratamiento de la EP.

Un creciente conjunto de evidencias sugiere un papel de la LRRK2 en la regulación de la actividad lisosomal (J. Schapansky et al, Neurobiol. of Disease 2018). Se observaron niveles aumentados de bis(monoacilglicerol)fosfato, un marcador de

enfermedades de depósito lisosomal tales como la enfermedad de Pick, en fluidos de portadores de mutaciones de ganancia de función de LRRK2 (R.N. Alcalay, Movement Disorders, 2020). Las mutaciones de la glucocerebrosidasa lisosomal (GBA) son el mayor factor de riesgo para el desarrollo de la EP (GBA-PD). Se describió una menor actividad de la glucocerebrosidasa en neuronas de portadores de mutaciones GBA y LRRK2 (D. Ysselstein, Nature com. 2019). Por el contrario, la normalización de la actividad y el nivel de glucocerebrosidasa se logró *in vitro* e *in vivo* después del tratamiento con inhibidores de la quinasa LRRK2, lo que sugiere un beneficio potencial en pacientes con enfermedades de depósito lisosomal como GBA-PD (A. Sanyal et al, Mov. Disorders 2020).

Los experimentos de inmunofluorescencia en el cerebro humano mostraron la colocalización de LRRK2 con ovillos neurofibrilares (J. Miklossy, J Neuropathol. Exp. Neurol. 2006). Además, se ha descrito que LRRK2 fosforila Tau asociada a tubulina (F. Kawakami et al., PloS One 2012), y se observó hiperfosforilación de Tau en ratones transgénicos mutantes activadores de la quinasa LRRK2 (Y. Li et al., Nat. Neurosci. 2009). Estos datos indican que el tratamiento con inhibidores de la quinasa LRRK2 podría ser útil en el tratamiento de trastornos de tauopatías tales como la enfermedad de Pick, parálisis supranuclear progresiva y demencia frontotemporal.

LRRK2 se expresa en células gliales del cerebro y se logró la atenuación de la neuroinflamación después del tratamiento con inhibidor de la quinasa LRRK2 en varios modelos *in vivo* (M.S. Moehle et al., J. Neurosci. 2012). La neuroinflamación se observa a menudo en enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, demencia inducida por VIH y esclerosis lateral amiotrófica; por lo tanto, los inhibidores de la quinasa LRRK2 pueden tener utilidad en el tratamiento de estas patologías.

La publicación internacional WO2017106771 describe compuestos que tienen un núcleo de pirrolopirimidina sustituido con un grupo (hetero)arilamina y con un grupo ciano. Estos compuestos son capaces de inhibir ciertas proteínas quinasas, y especialmente la proteína quinasa 2 rica en repeticiones de leucina (LRRK2), y pueden usarse para tratar trastornos que incluyen enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Parkinson.

El documento US2020239474 describe un nuevo compuesto derivado de pirrolopirimidina para prevenir o tratar una enfermedad relacionada con la proteína quinasa.

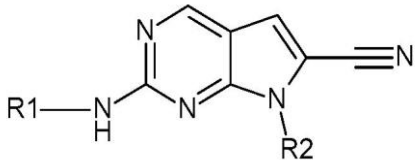
La publicación internacional WO2020149715 describe compuestos que tienen un núcleo de pirrolopirimidina sustituido con un grupo (hetero)arilamino y con un grupo

ciano, que se pueden usar ventajosamente para tratar o prevenir enfermedades relacionadas con la proteína quinasa, cáncer y enfermedades cerebrales degenerativas.

Existe la necesidad de proporcionar inhibidores de la quinasa LRRK2 con buena eficacia.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

De acuerdo con un aspecto, en el presente documento se describen compuestos de fórmula (I):



(I)

en donde:

R1 se selecciona del grupo que consiste en un grupo arilo, un grupo heteroarilo bicíclico orto-condensado y un grupo heteroarilo, en donde dicho grupo heteroarilo bicíclico orto-condensado está no sustituido o sustituido con uno o más grupos -alquilo (C_1-C_3); y en donde dichos grupos arilo y heteroarilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en

a) un átomo de flúor,

b) un átomo de deuterio,

c) un grupo alquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo hidroxi, un átomo de flúor, un átomo de deuterio, un grupo ciano, un grupo alquiloxilo, un grupo alquilamino y un grupo dialquilamino,

d) un grupo cicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más de átomo de flúor, grupo -alquilo (C_1-C_3) o un grupo hidroxi,

e) un grupo heterocicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de un grupo alquilo, un grupo alquiloxilo y un grupo alquilcarbonilo,

f) un grupo alquiloxilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo hidroxi y un átomo de flúor,

g) un grupo -O-cicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más de átomo de flúor, grupo -alquilo (C_1-C_3) o un grupo hidroxi,

h) un grupo -O-heterocicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo, un grupo alquiloxilo, un grupo hidroxi, y un grupo alquilcarbonilo,

i) un grupo -O-espirociclo,

j) un grupo alquilsulfonilalquilo, y

k) un grupo alquilsulfonilo; y

R2 se selecciona del grupo que consiste en un grupo alquiloxilalquilo y un grupo heterocicloalquilo, en donde dicho grupo heterocicloalquilo representado por R2 está unido a través de un átomo de carbono y está no sustituido o sustituido con un grupo alquilo, un grupo alquiloxilo o uno o más de átomo de flúor;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto de la presente descripción es una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la Fórmula (I) anterior y sus sales farmacéuticamente aceptables presentan actividad inhibidora contra LRRK2 de tipo natural y mutante y son útiles en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

DESCRIPCIÓN

Como se usan en el presente documento, se entenderá que las siguientes abreviaturas, a menos que se indique lo contrario, tienen los siguientes significados:

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" significa un grupo hidrocarbonado alifático lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en la cadena. En otro aspecto, un alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono en la cadena. "Alquilo inferior" significa un grupo alquilo que tiene de 1 a aproximadamente 3 átomos de carbono en una cadena de alquilo que puede ser lineal o ramificada. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior, tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena de alquilo lineal. Además, el término “alquilo (C_1-C_4)” indica un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de uno a cuatro átomos de carbono. El término “alquilo (C_1-C_3)” indica un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo incluyen metilo, etilo, *i*-propilo, *t*-butilo y similares.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilamino" significa un alquil-N(H)- en donde el alquilo es como se define en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, el término "dialquilamino" significa un

grupo amino que tiene dos grupos alquilo lineales o ramificados como se define en el presente documento, que son independientes entre sí. El término "dialquilamino" comprende, por ejemplo: dimetilamino, dietilamino, N-etil-N-metilamino, N-metil-N-n-propilamino, N-isopropil-N-n-propilamino, N-t-butil-N-metilamino.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilcarbonilo" significa un alquil-C(=O)- en donde el alquilo es como se define en el presente documento. Los alquilcarbonilo de ejemplo incluyen metilcarbonilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, butilcarbonilo e isobutilcarbonilo.

Como se usa en el presente documento, el término "alquiloxilo" significa un alquil-O- en donde el alquilo es como se describe en el presente documento. Ejemplos de alquil-O- son metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, n-butoxilo, isobutoxilo, sec-butoxilo, terc-butoxilo y similares.

Como se usa en el presente documento, el término "alquiloxilalquilo" significa un grupo alquil-O-alquilo que tiene dos grupos alquilo lineales o ramificados como se definen en el presente documento, que son independientes entre sí.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilsulfonilo" significa un alquil-S(=O)2- en donde el alquilo es como se define en el presente documento. Los alquilsulfonilo de ejemplo incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo e isobutilsulfonilo.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilsulfonilalquilo" significa un alquil-S(=O)2-alquilo- en donde el alquilo es como se define en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, el término "arilo" significa un sistema de anillos monocíclico o bicíclico aromático de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono. Los ejemplos de arilo incluyen fenilo y naftilo.

Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" significa un sistema de anillo monocíclico no aromático de 3 a 6 átomos de carbono. Un cicloalquilo (C_3-C_6) es un cicloalquilo con 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono en el anillo. Ejemplos de cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo", ya sea usado solo o con otros términos, tales como "grupo heteroarilo", significa un grupo aromático cíclico que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y que contiene entre 1 y 4 heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno o azufre. Dicho grupo heteroarilo puede ser monocíclico o bicíclico. Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo monocíclico" significa un grupo aromático cíclico que contiene de 2 a 5 átomos de carbono y que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, tal como nitrógeno, oxígeno o azufre.

A modo de ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos, se pueden mencionar, pero no se limitan a: bencimidazol, benzotiazol, benzotiadiazol, benzofurano, benzotriazol, benzoxazol, furano, furazano, indol, imidazol, isoxazol, isotiazol, oxadiazol, oxazol, piridina, pirimidina, pirrolo[2,3-b]piridina, pirazina, pirazol, piridazina, pirrol, 1,2,4-tiadiazol, 1,2,4-triazina, 1,3,4-tiadiazol, tiazol, triazol, tiofeno y similares.

Como se usa en el presente documento, el término "heterocicloalquilo" significa un sistema de anillo monocíclico no aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros que tiene al menos un átomo de carbono y al menos un heteroátomo distinto de carbono, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre. Ejemplos de un heterocicloalquilo incluyen azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, diazetidinilo, dioxetanilo, ditietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, dioxolanilo, dioxepanilo, ditiolanilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tianilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, ditianilo, hexahidro-1,3,5-triazinilo, trioxanilo, tritianilo, azepanilo, oxepanilo, tiepanilo y diazepanilo.

Como se usa en el presente documento, el término "orto-condensado " significa un sistema de anillos donde los dos anillos adyacentes tienen dos átomos adyacentes en común y donde el segundo sistema de anillo es alfa con respecto al átomo de carbono ramificado. La expresión "heteroarilo orto-condensado" significa un sistema de anillos bicíclico que comprende de 7 a 10 átomos de carbono y que comprende de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre. Está incluido dentro del alcance de la definición de grupo heteroarilo orto-condensado un sistema de anillos bicíclico en donde uno de los anillos es heteroarilo monocíclico y el otro anillo es un anillo de arilo o un anillo heterocicloalquilo o ambos anillos son heteroarilo monocíclico. Los ejemplos incluyen indolilo y bencimidazolilo.

Como se usa en el presente documento, el término "espirociclo" o "espirocíclico" significa sistemas de anillos bicíclicos carbogénicos con ambos anillos conectados por medio de un solo átomo. El anillo puede ser diferente en tamaño y naturaleza, o idéntico en tamaño y naturaleza. Los ejemplos incluyen espiropentano, espirohexano, espiroheptano, espirooctano, espirononano o espirodecano. Uno o ambos anillos en un espirociclo pueden estar condensados con otro anillo carbocíclico, heterocíclico, aromático o heteroaromático. Uno o más de los átomos de carbono en el espirociclo pueden estar sustituidos por un heteroátomo (p. ej., O, N, S o P). Un espirociclo C_5-C_{12} es un espirociclo que contiene entre 5 y 12 átomos de carbono. Uno o más de los átomos de carbono pueden estar sustituidos con un heteroátomo.

Como se usa en el presente documento, el término "sustituido" significa que un

radical hidrógeno del resto indicado se reemplaza por el radical de un sustituyente específico, con la condición de que la sustitución dé como resultado un compuesto estable o químicamente factible. A menos que se indique lo contrario, un sustituyente puede estar en cualquier posición, siempre que el respectivo compuesto sea suficientemente estable y sea adecuado como compuesto farmacéutico activo. El requisito previo de que un grupo específico y un compuesto de fórmula I sean suficientemente estables y adecuados como un compuesto activo farmacéutico se aplica en general con respecto a las definiciones de todos los grupos en los compuestos de fórmula (I).

Como se usa en el presente documento, la expresión "uno o más sustituyentes" se refiere a un número de sustituyentes que equivale desde uno hasta el número máximo de sustituyentes posible en función del número de sitios de enlace disponibles, con la condición de que se cumplan las condiciones anteriores de estabilidad y factibilidad química. A menos que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Como se usan en el presente documento, los términos "independientemente" o "seleccionado independientemente" significan que se pueden seleccionar los mismos o diferentes valores para múltiples casos de una variable dada en un compuesto individual.

Como se usa en el presente documento, la expresión "no sustituido" indica que el grupo respectivo no lleva ninguno de los sustituyentes especificados.

Como se usa en el presente documento, la expresión “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a las sales de adición de ácidos inorgánicos y orgánicos, y sales de adición de bases, relativamente no tóxicas, de un compuesto de fórmula (I). Estas sales se pueden preparar in situ durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos.

Si los compuestos de fórmula (I) comprenden uno o más grupos ácidos o básicos, por ejemplo grupos heterocíclicos básicos, también se incluyen en la descripción las correspondientes sales fisiológica o toxicológicamente aceptables, especialmente las sales farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de fórmula (I) pueden así desprotonarse en un grupo ácido y usarse, por ejemplo, como sales de metales alcalinos o como sales de amonio. Los compuestos de fórmula (I) que comprenden al menos un grupo básico también se pueden preparar y usar en forma de sus sales de adición de ácido, por ejemplo en forma de sales farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. En general, las sales se pueden preparar a partir de compuestos ácidos y básicos de fórmula (I) por reacción con un ácido o base en un

disolvente o diluyente según procedimientos habituales. Si los compuestos de la fórmula (I) contienen simultáneamente un grupo ácido y uno básico en la molécula, la descripción también incluye sales internas (betaínas, iones híbridos) además de las formas de sal mencionadas. La presente descripción también comprende todas las sales de los compuestos de fórmula (I) que, debido a su baja tolerabilidad fisiológica, no son directamente adecuadas para usar como productos farmacéuticos, pero sí son adecuadas como productos intermedios para reacciones químicas o para la preparación de sales fisiológicamente aceptables, por ejemplo mediante intercambio aniónico o intercambio catiónico.

Como se usa en el presente documento, la expresión "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a un disolvente, dispersante, excipiente, adyuvante u otro material no tóxico que se mezcla con el compuesto de la presente descripción con el fin de permitir la formación de una composición farmacéutica, es decir, una forma farmacéutica que se puede administrar al paciente. Dichos excipientes se seleccionan, según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, entre los excipientes habituales, que son conocidos por el experto en la técnica.

Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad farmacéuticamente eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto/composición según la presente descripción eficaz para producir el efecto terapéutico deseado.

Como se usa en el presente documento, el término "tratar" o "tratamiento" significa detener, ralentizar o reducir la progresión de la enfermedad; producir la regresión de sus manifestaciones biológicas y/o síntomas clínicos; para inhibir la mayor progresión o empeoramiento de al menos un síntoma, es decir, reduciendo la gravedad o frecuencia de al menos un síntoma.

Como se usa en el presente documento, el término "paciente" se refiere a un ser humano que padece una enfermedad.

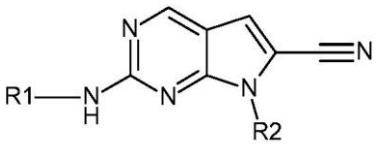
Como se usa en el presente documento, la expresión "compuestos de fórmula (I)", y expresiones equivalentes, pretenden incluir compuestos racémicos de fórmula (I), y sus enantiómeros, epímeros, diastereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros y mezclas de los mismos, donde el contexto así lo permite.

Como se usa en el presente documento, el término "isómeros" se refiere a compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la naturaleza o secuencia de enlace de sus átomos o la disposición de sus átomos en el espacio. Los términos "isómero 1" e "isómero 2" pueden asignarse a isómeros de configuración absoluta conocida o pueden usarse para describir estereoisómeros de configuración

absoluta desconocida. Por lo tanto, el uso de los términos "isómero 1" e "isómero 2" no debe interpretarse como una indicación de que se conoce la configuración absoluta de ambos isómeros. La expresión "mezcla isomérica" se refiere a una mezcla de isómeros.

Como se usa en el presente documento, el término "estereoisómeros" es un término general usado para todos los isómeros de moléculas individuales que difieren sólo en la orientación de sus átomos en el espacio. El término "diastereoisómero s" se refiere a estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí y el término "enantiómeros" se refiere a estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Un enantiómero se puede caracterizar por las configuraciones absolutas de sus centros asimétricos y se describe por las reglas de secuencia R y S de Cahn, Ingold y Prelog, o por la manera en que la molécula gira el plano de luz polarizada y se designa como dextrógira o levógira (es decir, como isómeros (+) o (-) respectivamente). Un compuesto quiral puede existir como enantiómero individual, diastereoisómero individual o como una mezcla de los mismos. Una mezcla que contiene proporciones iguales de enantiómeros se denomina “mezcla racémica”. Una mezcla que contiene cualquier proporción de diastereoisómeros se denomina “mezcla diastereoisomérica”. Para un compuesto con dos centros quirales en un sistema cíclico, "trans" se refiere a los sustituyentes (distintos del hidrógeno) de los centros quirales que están en lados opuestos del anillo; "cis" se refiere a los sustituyentes de los centros quirales que están en los mismos lados del anillo. “Trans racémico” se refiere a proporciones iguales de dos enantiómeros trans y “cis racémico” se refiere a proporciones iguales de dos enantiómeros cis. Las mezclas diastereoisoméricas se pueden separar en sus diastereoisómeros individuales basándose en sus diferencias físico-químicas por métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros también se pueden separar directamente usando técnicas cromatográficas quirales o indirectamente usando métodos enzimáticos. Debe entenderse que todos dichos isómeros y sus mezclas en cualquier proporción están incluidos dentro del alcance de la presente descripción.

En el presente documento se proporciona un compuesto de fórmula (I):



(I)

en donde:

R1 se selecciona del grupo que consiste en un grupo arilo, un grupo heteroarilo bicíclico orto-condensado y un grupo heteroarilo, en donde dicho grupo heteroarilo bicíclico orto-condensado está no sustituido o sustituido con uno o más grupos -alquilo (C_1-C_3); y en donde dichos grupos arilo y heteroarilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en

a) un átomo de flúor,

b) un átomo de deuterio,

c) un grupo alquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo hidroxi, un átomo de flúor, un átomo de deuterio, un grupo ciano, un grupo alquiloxilo, un grupo alquilamino y un grupo dialquilamino,

d) un grupo cicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más de átomo de flúor, grupo -alquilo (C_1-C_3) o un grupo hidroxi,

e) un grupo heterocicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de un grupo alquilo, un grupo alquiloxilo y un grupo alquilcarbonilo,

f) un grupo alquiloxilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo hidroxi y un átomo de flúor,

g) un grupo -O-cicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más de átomo de flúor, grupo -alquilo (C_1-C_3) o un grupo hidroxi,

h) un grupo -O-heterocicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo, un grupo alquiloxilo, un grupo hidroxi y un grupo alquilcarbonilo,

i) un grupo -O-espirociclo,

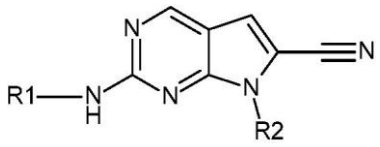
j) un grupo alquilsulfonilalquilo, y

k) un grupo alquilsulfonilo; y

R2 se selecciona del grupo que consiste en un grupo alquiloxilalquilo y un grupo heterocicloalquilo, en donde dicho grupo heterocicloalquilo representado por R2 está unido por medio de un átomo de carbono y está no sustituido o sustituido con un grupo alquilo, un grupo alquiloxilo o uno o más de átomo de flúor;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En el presente documento se proporciona un compuesto de fórmula (I):



(I)

en donde:

R1 se selecciona del grupo que consiste en un grupo arilo, un grupo heteroarilo bicíclico orto-condensado y un grupo heteroarilo, en donde dicho grupo heteroarilo bicíclico orto-condensado está no sustituido o sustituido con uno o más grupos -alquilo (C_1-C_3); y en donde dichos grupos arilo y heteroarilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en

a) un átomo de flúor,

b) un átomo de deuterio,

c) un grupo alquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado independientemente del grupo que consiste en un grupo hidroxi, un átomo de flúor, un átomo de deuterio, un grupo ciano, un grupo alquiloxilo, un grupo alquilamino y un grupo dialquilamino,

d) un grupo cicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más de átomo de flúor o grupo -alquilo (C_1-C_3),

e) un grupo heterocicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de un grupo alquilo, un grupo alquiloxilo y un grupo alquilcarbonilo,

f) un grupo alquiloxilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo hidroxi y un átomo de flúor,

g) un grupo -O-cicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más de átomo de flúor o grupo -alquilo (C_1-C_3),

h) un grupo -O-heterocicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo, un grupo alquiloxilo y un grupo alquilcarbonilo,

i) un grupo -O-espirociclo,

j) un grupo alquilsulfonilalquilo, y

k) un grupo alquilsulfonilo; y

R2 se selecciona del grupo que consiste en un grupo alquiloxilalquilo y un grupo heterocicloalquilo, en donde dicho grupo heterocicloalquilo representado por R2 está unido a través de un átomo de carbono y está no sustituido o sustituido con un grupo

alquilo, un grupo alquiloxilo o uno o más de átomo de flúor;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Una realización es un compuesto de fórmula (I), en donde

R_1 se selecciona del grupo que consiste en un grupo fenilo y un grupo heteroarilo, en donde dichos grupos arilo y heteroarilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en

a) un átomo de flúor,

b) un grupo alquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo hidroxi, un átomo de flúor, un átomo de deuterio, un grupo ciano, un grupo alquiloxilo, un grupo alquilamino y un grupo dialquilamino,

c) un grupo cicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más de átomo de flúor, grupo -alquilo (C_1-C_3) o un grupo hidroxi,

d) un grupo heterocicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de un grupo alquilo, un grupo alquiloxilo, y un grupo alquilcarbonilo,

e) un grupo alquiloxilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo hidroxi y un átomo de flúor,

f) un grupo -O-cicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más de átomo de flúor, grupo -alquilo (C_1-C_3) o un grupo hidroxi,

g) un grupo -O-heterocicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo, un grupo alquiloxilo, un grupo hidroxi y un grupo alquilcarbonilo,

h) un grupo -O-espirociclo,

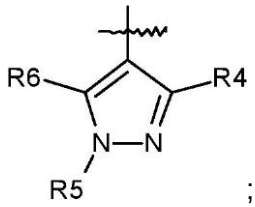
i) un grupo alquilsulfonilalquilo, y

j) un grupo alquilsulfonilo; y

R2 se selecciona del grupo que consiste en un grupo alquiloxilalquilo y un grupo heterocicloalquilo, en donde dicho grupo heterocicloalquilo representado por R2 está unido por medio de un átomo de carbono y está no sustituido o sustituido con un grupo alquilo, un grupo alquiloxilo o uno o más de átomo de flúor; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Una realización es un compuesto de fórmula (I), en donde

R1 se selecciona del grupo que consiste en un grupo fenilo sustituido o no sustituido, un grupo heteroarilo bicíclico orto-condensado y grupo



;

en donde dicho grupo heteroarilo bicíclico orto-condensado está no sustituido o sustituido con uno o más grupos -alquilo (C_1-C_3);

R2 se selecciona del grupo que consiste en un grupo alquiloxilalquilo y un grupo heterocicloalquilo, en donde dicho grupo heterocicloalquilo está unido a través de un átomo de carbono y está no sustituido o sustituido con un grupo alquilo, un grupo alquiloxilo o uno o más de átomo de flúor;

R4 se selecciona del grupo que consiste en

a) un grupo alquiloxilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo hidroxi y un átomo de flúor,

b) un grupo -O-cicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más de átomo de flúor, un grupo -alquilo (C_1-C_3) o un grupo hidroxi,

c) un grupo -O-heterocicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo, un grupo alquiloxilo, un grupo alquilcarbonilo y un grupo hidroxi, y

d) un grupo -O-espirociclo;

R5 se selecciona del grupo que consiste en

a) un átomo de hidrógeno,

b) un grupo alquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo hidroxi, un átomo de flúor, un átomo de deuterio, un ciano, un grupo alquiloxilo, un grupo alquilamino y un grupo dialquilamino,

c) un grupo cicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más de átomo de flúor, grupo -alquilo (C_1-C_3) o un grupo hidroxi,

d) un heterocicloalquilo grupo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de un grupo alquilo, un grupo alquiloxilo y un grupo alquilcarbonilo,

e) un grupo alquilsulfonilalquilo, y

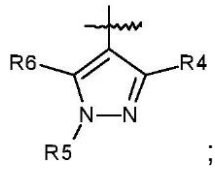
f) un grupo alquilsulfonilo; y

R6 se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y un átomo

de deuterio; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

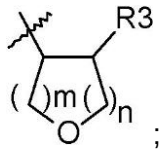
Una realización es un compuesto de fórmula (I), en donde

R1 es el grupo



;

R2 se selecciona del grupo que consiste en un grupo alquiloxilalquilo y

grupo 

;

En donde R3 se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un grupo -alquilo (C_1-C_3) y un grupo -alquiloxilo (C_1-C_3);

m representa 1, 2 o 3;

n representa 0 o 1;

R4 se selecciona del grupo que consiste en

a) un grupo alquiloxilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo hidroxi y un átomo de flúor,

b) un grupo -O-cicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más de átomo de flúor, grupo -alquilo (C_1-C_3) o un grupo hidroxi,

c) un grupo -O-heterocicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo, un grupo alquiloxilo, un grupo hidroxi y un grupo alquilcarbonilo, y

d) un grupo -O-espirociclo;

R5 se selecciona del grupo que consiste en

a) un átomo de hidrógeno,

b) un grupo alquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo hidroxi, un átomo de flúor, un átomo de deuterio, un grupo ciano, un grupo alquiloxilo, un grupo alquilamino y un grupo dialquilamino,

c) un grupo cicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más de átomo de flúor, grupo -alquilo (C_1-C_3) o un grupo hidroxi,

d) un grupo heterocicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o

más sustituyentes seleccionados independientemente de un grupo alquilo, un grupo alquiloxilo y un grupo alquilcarbonilo,

e) un grupo alquilsulfonilalquilo, y

f) un grupo alquilsulfonilo; y

R6 se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y un átomo de deuterio; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Una realización es un compuesto de fórmula (I), en donde

R1 se selecciona del grupo que consiste en un grupo fenilo y un grupo heteroarilo, en donde dichos grupos fenilo y heteroarilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en

a) un átomo de flúor,

b) un átomo de deuterio,

c) un grupo alquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo hidroxi, un átomo de flúor, un átomo de deuterio, un grupo ciano, un grupo alquiloxilo, un grupo alquilamino y un grupo dialquilamino,

d) un grupo cicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más de átomo de flúor, grupo -alquilo (C_1-C_3) o un grupo hidroxi,

e) un grupo heterocicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de un grupo alquilo, un grupo alquiloxilo y un grupo alquilcarbonilo,

f) un grupo alquiloxilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo hidroxi y un átomo de flúor,

g) un grupo -O-cicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más de átomo de flúor, grupo -alquilo (C_1-C_3) o un grupo hidroxi,

h) un grupo -O-heterocicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo, un grupo alquiloxilo, un grupo hidroxi y un grupo alquilcarbonilo,

i) un grupo -O-espirociclo,

j) un grupo alquilsulfonilalquilo y

k) un grupo alquilsulfonilo; y

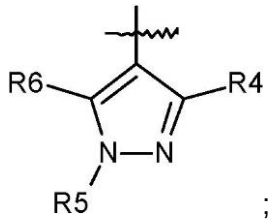
R2 es un grupo heterocicloalquilo, que está unido por medio de un átomo de

carbono y está no sustituido o sustituido con un grupo alquilo, un grupo alquiloxilo o uno o más de átomo de flúor;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Una realización es un compuesto de fórmula (I), en donde

R1 es

el grupo 

;

R2 es un grupo heterocicloalquilo, que está unido por medio de un átomo de carbono y está sustituido o no sustituido con un grupo alquilo, un grupo alquiloxilo o uno o más de átomo de flúor;

R4 se selecciona del grupo que consiste en

a) un grupo alquiloxilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo hidroxi y un átomo de flúor,

b) un grupo -O-cicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más de átomo de flúor, grupo -alquilo (C_1-C_3) o un grupo hidroxi,

c) un grupo -O-heterocicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo, un grupo alquiloxilo, un grupo alquilcarbonilo y un grupo hidroxi, y

d) un grupo -O-espirociclo;

R5 se selecciona del grupo que consiste en

a) un átomo de hidrógeno,

b) un grupo alquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo hidroxi, un átomo de flúor, un átomo de deuterio, un grupo ciano, un grupo alquiloxilo, un grupo alquilamino y un grupo dialquilamino,

c) un grupo cicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más de átomo de flúor, grupo -alquilo (C_1-C_3) o un grupo hidroxi,

d) un grupo heterocicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de un grupo alquilo, un grupo alquiloxilo y un grupo alquilcarbonilo,

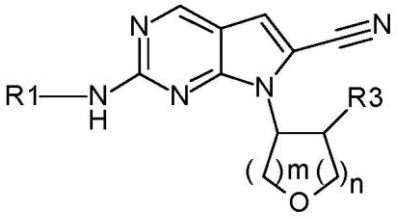
e) un grupo alquilsulfonilalquilo, y

f) un grupo alquilsulfonilo; y

R6 se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y un átomo de deuterio;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Una realización es un compuesto de fórmula (Ia)



(Ia)

en donde:

R1 se selecciona del grupo que consiste en un grupo arilo, un grupo heteroarilo bicíclico orto-condensado y un grupo heteroarilo, en donde dicho grupo heteroarilo bicíclico orto-condensado está no sustituido o sustituido con uno o más grupos -alquilo (C_1-C_3); dichos grupos arilo y heteroarilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en

a) un átomo de deuterio,

b) un átomo de flúor,

c) un grupo alquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo hidroxi, un átomo de flúor, un átomo de deuterio, un grupo ciano, un grupo alquiloxilo, un grupo alquilamino y un grupo dialquilamino,

d) un grupo cicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más de átomo de flúor, un grupo hidroxi o grupo alquilo (C_1-C_3),

e) un grupo heterocicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de un grupo alquilo, un grupo alquiloxilo o un grupo alquilcarbonilo,

f) un grupo alquiloxilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo hidroxi y un átomo de flúor,

g) un grupo -O-cicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más de átomo de flúor, grupo -alquilo (C_1-C_3) o un grupo hidroxi,

h) un grupo -O-heterocicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o

más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo, un grupo alquiloxilo, un grupo alquilcarbonilo y un grupo hidroxi,

i) un grupo -O-espirociclo,

j) un grupo alquilsulfonilalquilo, y

k) un grupo alquilsulfonilo;

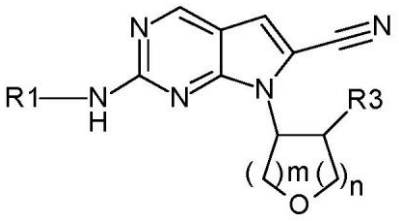
R3 se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un grupo -alquilo (C_1-C_3) y un grupo -alquiloxilo (C_1-C_3);

m representa 1, 2 o 3; y

n representa 0 o 1;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Una realización es un compuesto de fórmula (Ia)



(Ia)

en donde:

R1 se selecciona del grupo que consiste en un grupo arilo, un grupo heteroarilo bicíclico orto-condensado y un grupo heteroarilo, en donde dicho grupo heteroarilo bicíclico orto-condensado está no sustituido o sustituido con uno o más grupos -alquilo (C_1-C_3); dichos grupos arilo y heteroarilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en

a) un átomo de deuterio,

b) un átomo de flúor,

c) un grupo alquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo hidroxi, un átomo de flúor, un átomo de deuterio, un grupo ciano, un grupo alquiloxilo, un grupo alquilamino y un grupo dialquilamino,

d) un grupo cicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más de átomo de flúor o grupo -alquilo (C_1-C_3),

e) un grupo heterocicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de un grupo alquilo, un grupo alquiloxilo o un grupo alquilcarbonilo,

f) un grupo alquiloxilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo hidroxi y un átomo de flúor,

g) un grupo -O-cicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más de átomo de flúor o grupo -alquilo (C_1-C_3),

h) un grupo -O-heterocicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo, un grupo alquiloxilo y un grupo alquilcarbonilo,

i) un grupo -O-espirociclo,

j) un grupo alquilsulfonilalquilo, y

k) un grupo alquilsulfonilo;

R3 se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un grupo -alquilo (C_1-C_3) y un grupo -alquiloxilo (C_1-C_3);

m representa 1, 2 o 3; y

n representa 0 o 1;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Una realización es un compuesto de fórmula (Ia), en donde

R1 se selecciona del grupo que consiste en un grupo fenilo y un grupo heteroarilo, en donde dichos grupos fenilo y heteroarilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en

a) un átomo de flúor,

b) un grupo alquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo hidroxi, un átomo de flúor, un átomo de deuterio, un grupo ciano, un grupo alquiloxilo, un grupo alquilamino y un grupo dialquilamino,

c) un grupo cicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más de átomo de flúor, un grupo hidroxi o grupo alquilo (C_1-C_3),

d) un grupo heterocicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de un grupo alquilo, un grupo alquiloxilo y un grupo alquilcarbonilo,

e) un grupo alquiloxilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo hidroxi y un átomo de flúor,

f) un grupo -O-cicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más de

átomo de flúor, grupo -alquilo (C_1-C_3) o un grupo hidroxi,

g) un grupo -O-heterocicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo, un grupo alquiloxilo, un grupo alquilcarbonilo y un grupo hidroxi,

h) un grupo -O-espirociclo,

i) un grupo alquilsulfonilalquilo, y

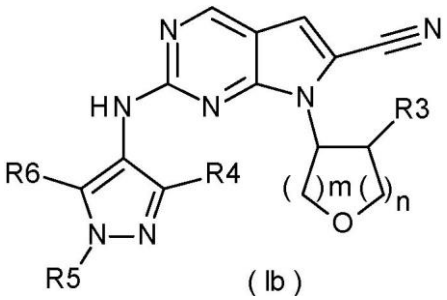
j) un grupo alquilsulfonilo;

m representa 1 o 2; y

n representa 0 o 1;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Una realización es un compuesto de fórmula (Ib)



(Ib)

en donde:

R3 se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un grupo -alquilo (C_1-C_3) y un grupo -alquiloxilo (C_1-C_3);

R4 se selecciona del grupo que consiste en

a) un grupo alquiloxilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo hidroxi y un átomo de flúor,

b) un grupo -O-cicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más de átomo de flúor, grupo -alquilo (C_1-C_3) o un grupo hidroxi,

c) un grupo -O-heterocicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo, un grupo alquiloxilo, un grupo alquilcarbonilo y un grupo hidroxi, y

d) un grupo -O-espirociclo;

m representa 1, 2 o 3;

n representa 0 o 1;

R5 se selecciona del grupo que consiste en

a) un átomo de hidrógeno,

b) un grupo alquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo hidroxi, un átomo de flúor, un átomo de deuterio, un grupo ciano, un grupo alquiloxilo, un grupo alquilamino y un grupo dialquilamino,

c) un grupo cicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más de átomo de flúor, un grupo hidroxi o un grupo alquilo (C_1-C_3),

d) un grupo heterocicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de un grupo alquilo, un grupo alquiloxilo y un grupo alquilcarbonilo,

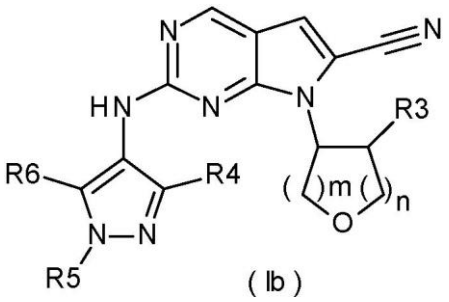
e) un grupo alquilsulfonilalquilo, y

f) un grupo alquilsulfonilo; y

R6 se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y un átomo de deuterio;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Una realización es un compuesto de fórmula (Ib)



(Ib)

en donde:

R3 se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un grupo -alquilo (C_1-C_3) y un grupo -alquiloxilo (C_1-C_3);

R4 se selecciona del grupo que consiste en

a) un grupo alquiloxilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo hidroxi y un átomo de flúor,

b) un grupo -O-cicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más de átomo de flúor o grupo -alquilo (C_1-C_3),

c) un grupo -O-heterocicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo, un grupo alquiloxilo y un grupo alquilcarbonilo,

y

d) un grupo -O-espirociclo;

m representa 1, 2 o 3;

n representa 0 o 1;

R5 se selecciona del grupo que consiste en

a) un átomo de hidrógeno,

b) un grupo alquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo hidroxi, un átomo de flúor, un átomo de deuterio, un grupo ciano, un grupo alquiloxilo, un grupo alquilamino y un grupo dialquilamino,

c) un grupo cicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más de átomo de flúor o grupo -alquilo (C_1-C_3),

d) un grupo heterocicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de un grupo alquilo, un grupo alquiloxilo y un grupo alquilcarbonilo,

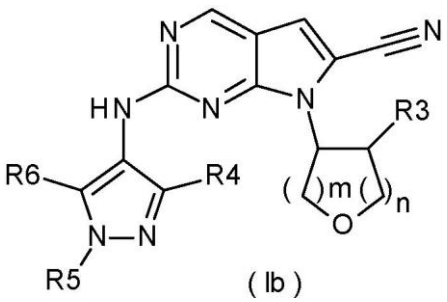
e) un grupo alquilsulfonilalquilo, y

f) un grupo alquilsulfonilo; y

R6 se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y un átomo de deuterio;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Una realización es un compuesto de fórmula (Ib)



(Ib)

en donde:

R3 se selecciona del grupo que consiste en un grupo -alquilo (C_1-C_3) y un grupo -alquiloxilo (C_1-C_3);

R4 se selecciona del grupo que consiste en

a) un grupo alquiloxilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo hidroxi y un átomo de flúor,

b) un grupo -O-cicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más de átomo de flúor, grupo -alquilo (C_1-C_3) o un grupo hidroxi,

c) un grupo -O-heterocicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo, un grupo alquiloxilo, un grupo alquilcarbonilo y un grupo hidroxi, y

d) un grupo -O-espirociclo;

m representa 1 o 2;

representa 0 o 1;

R5 se selecciona del grupo que consiste en

a) un átomo de hidrógeno,

b) un grupo alquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo hidroxi, un átomo de flúor, un átomo de deuterio, un grupo ciano, un grupo alquiloxilo, un grupo alquilamino y un grupo dialquilamino,

c) un grupo cicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más de átomo de flúor, grupo -alquilo (C_1-C_3) o un grupo hidroxi,

d) un grupo heterocicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de un grupo alquilo, un grupo alquiloxilo y un grupo alquilcarbonilo,

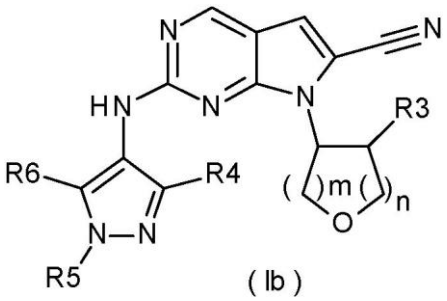
e) un grupo alquilsulfonilalquilo y

f) un grupo alquilsulfonilo; y

R6 es un átomo de hidrógeno;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Una realización es un compuesto de fórmula (Ib)



(Ib)

en donde:

R3 se selecciona del grupo que consiste en un grupo -alquilo (C_1-C_3) y un grupo -alquiloxilo (C_1-C_3);

R4 se selecciona del grupo que consiste en

a) un grupo alquiloxilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo hidroxi y un átomo de flúor,

b) un grupo -O-cicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más de átomo de flúor, un grupo -alquilo (C_1-C_3) o un grupo hidroxi, y

c) un grupo -O-heterocicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo, un grupo alquiloxilo, un grupo alquilcarbonilo y un grupo hidroxi;

m representa 1;

n representa 1;

R5 se selecciona del grupo que consiste en

a) un grupo alquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo hidroxi, un átomo de flúor, un átomo de deuterio, un grupo ciano, un grupo alquiloxilo, un grupo alquilamino y un grupo dialquilamino,

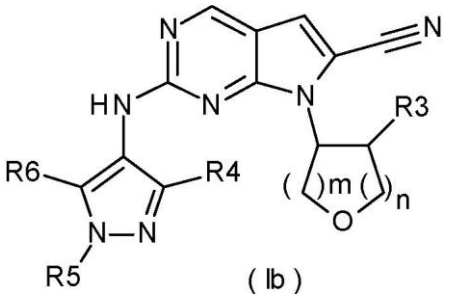
b) un grupo cicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más de átomo de flúor, un grupo hidroxi o grupo alquilo (C_1-C_3),

c) un grupo heterocicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de un grupo alquilo, un grupo alquiloxilo y un grupo alquilcarbonilo; y

R6 es un átomo de hidrógeno;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Una realización es un compuesto de fórmula (Ib)



(Ib)

en donde:

R3 es un grupo -alquilo (C_1-C_3);

R4 se selecciona del grupo que consiste en

a) un grupo -O-cicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más de átomo de flúor, grupo -alquilo (C_1-C_3) o un grupo hidroxi,

b) un grupo -O-heterocicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo, un grupo alquiloxilo, un grupo alquilcarbonilo y un grupo hidroxi, y

m representa 1;

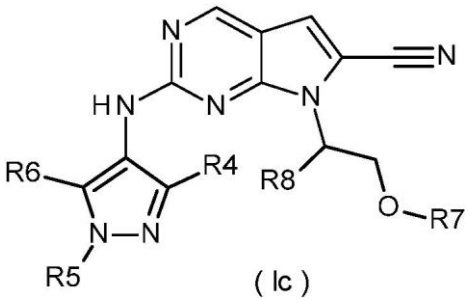
n representa 1;

R5 es un grupo alquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo hidroxi, un átomo de flúor, un átomo de deuterio, un grupo ciano, un grupo alquiloxilo, un grupo alquilamino y un grupo dialquilamino, y

R6 es un átomo de hidrógeno;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Una realización es un compuesto de fórmula (Ic)



(Ic)

en donde:

R4 se selecciona del grupo que consiste en

a) un grupo alquiloxilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo hidroxi y un átomo de flúor,

b) un grupo -O-cicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más de átomo de flúor, grupo -alquilo (C_1-C_3) o un grupo hidroxi,

c) un grupo -O-heterocicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo, un grupo alquiloxilo, un grupo alquilcarbonilo y un grupo hidroxi, y

d) un grupo -O-espirociclo;

R5 se selecciona del grupo que consiste en

a) un átomo de hidrógeno,

b) un grupo alquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo hidroxi, un átomo de flúor, un átomo de deuterio, un grupo ciano, un grupo alquiloxilo, un grupo alquilamino y un grupo dialquilamino,

c) un grupo cicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más de átomo de flúor, grupo -alquilo (C_1-C_3) o un grupo hidroxi,

d) un grupo heterocicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de un grupo alquilo, un grupo alquiloxilo y un grupo alquilcarbonilo,

e) un grupo alquilsulfonilalquilo, y

f) un grupo alquilsulfonilo;

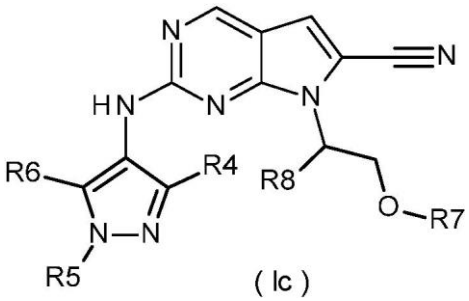
R6 se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y un átomo de deuterio;

R7 es un grupo -alquilo (C_1-C_3); y

R8 es un grupo -alquilo (C_1-C_3);

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Una realización es un compuesto de fórmula (Ic)



(Ic)

en donde:

R4 se selecciona del grupo que consiste en

a) un grupo alquiloxilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo hidroxi y un átomo de flúor,

b) un grupo -O-cicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más de átomo de flúor o grupo -alquilo (C_1-C_3),

c) un grupo -O-heterocicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo, un grupo alquiloxilo y un grupo alquilcarbonilo, y

d) un grupo -O-espirociclo;

R5 se selecciona del grupo que consiste en

a) un átomo de hidrógeno,

b) un grupo alquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo hidroxi, un átomo de flúor, un átomo de deuterio, un grupo ciano, un grupo alquiloxilo, un grupo alquilamino y un grupo dialquilamino,

c) un grupo cicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más de átomo de flúor o un grupo -alquilo (C_1-C_3),

d) un grupo heterocicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de un grupo alquilo, un grupo alquiloxilo y un grupo alquilcarbonilo,

e) un grupo alquilsulfonilalquilo y

f) un grupo alquilsulfonilo;

R6 se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y un átomo de deuterio;

R7 es un grupo -alquilo (C_1-C_3); y

R8 es un grupo -alquilo (C_1-C_3);

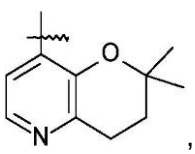
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

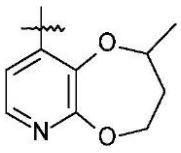
Una realización es un compuesto de fórmula (I), en donde R1 representa un grupo arilo sustituido o no sustituido.

Una realización es un compuesto de fórmula (I), en donde R1 representa un grupo fenilo sustituido o no sustituido.

Una realización es un compuesto de fórmula (I), en donde R1 representa un grupo heteroarilo bicíclico orto-condensado, que está no sustituido o sustituido con uno o más grupos -alquilo (C_1-C_3).

Una realización es un compuesto de fórmula (I), en donde R1 representa un grupo heteroarilo bicíclico orto-condensado seleccionado de la siguiente lista:

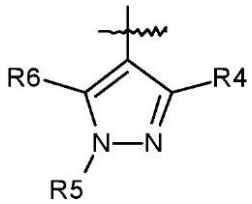


,


Una realización es un compuesto de fórmula (I), en donde R1 representa un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido.

Una realización es un compuesto de fórmula (I), en donde R1 representa un

grupo



en donde:

R4 se selecciona del grupo que consiste en

a) un grupo alquiloxilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo hidroxi y un átomo de flúor,

b) un grupo -O-cicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más de átomo de flúor, -alquilo (C_1-C_3) o un grupo hidroxi,

c) un grupo -O-heterocicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo, un grupo alquiloxilo, un grupo alquilcarbonilo y un grupo hidroxi y

d) un grupo -O-espirociclo;

R5 se selecciona del grupo que consiste en

a) un átomo de hidrógeno,

b) un grupo alquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo hidroxi, un átomo de flúor, un átomo de deuterio, un grupo ciano, un grupo alquiloxilo, un grupo alquilamino y un grupo dialquilamino,

c) un grupo cicloalquilo que está no sustituido o sustituido con un grupo hidroxi,

d) un grupo heterocicloalquilo,

e) un grupo alquilsulfonilalquilo, y

f) un grupo alquilsulfonilo; y

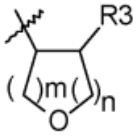
R6 se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y un átomo de deuterio;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Una realización es un compuesto de fórmula (I), en donde R2 representa un grupo alquiloxilalquilo.

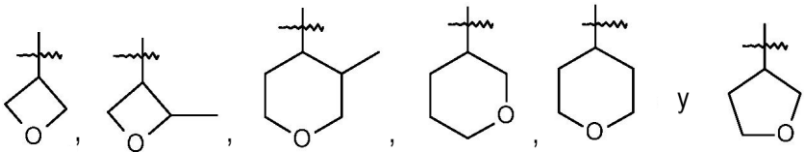
Una realización es un compuesto de fórmula (I), en donde R2 representa un grupo heterocicloalquilo.

Una realización es un compuesto de fórmula (I), en donde R2 representa un grupo



.

Una realización es un compuesto de fórmula (I), en donde R2 representa un grupo heterocicloalquilo seleccionado de la siguiente lista:



Una realización es un compuesto de fórmula (Ia), en donde R3 representa un átomo de hidrógeno.

Una realización es un compuesto de fórmula (Ia), en donde R3 representa un grupo -alquilo (C_1-C_3).

Una realización es un compuesto de fórmula (Ia), en donde R3 representa un grupo -alquiloxilo (C_1-C_3).

Una realización es un compuesto de fórmula (Ia), en donde m representa 1.

Una realización es un compuesto de fórmula (Ia), en donde m representa 2.

Una realización es un compuesto de fórmula (Ia), en donde m representa 3.

Una realización es un compuesto de fórmula (Ia), en donde n representa 0.

Una realización es un compuesto de fórmula (Ib), en donde n representa 1.

Una realización es un compuesto de fórmula (Ib), en donde R4 representa un grupo alquiloxilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo hidroxi y un átomo de flúor.

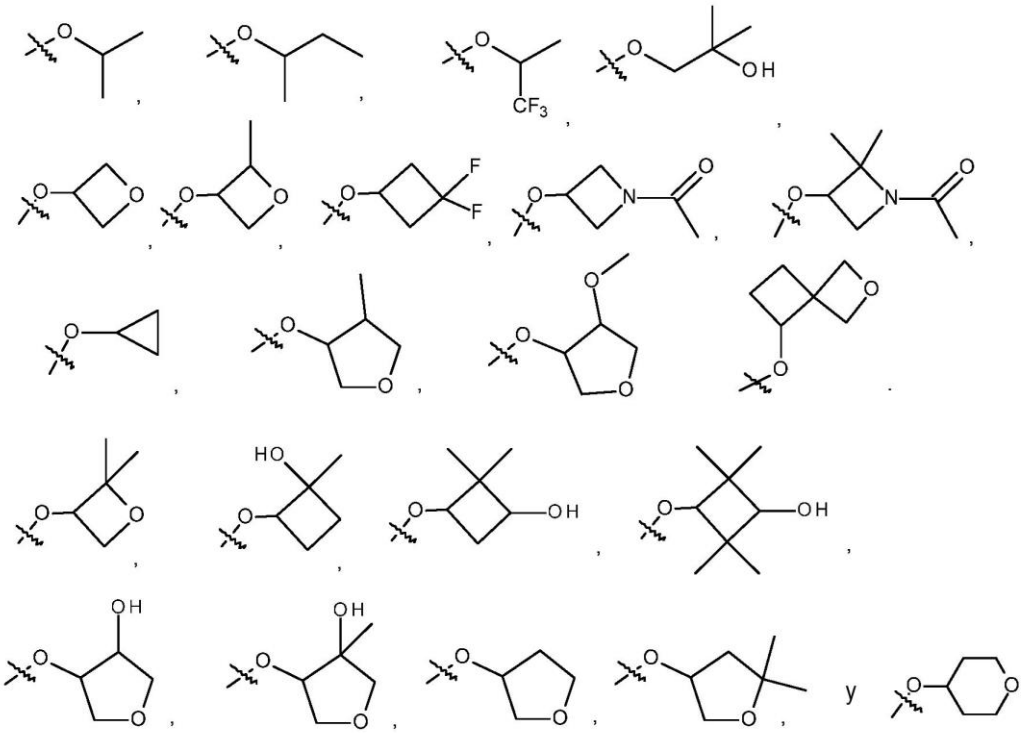
Una realización es un compuesto de fórmula (Ib), en donde R4 representa un grupo -O-cicloalquilo que está sustituido o no sustituido con uno o más de átomo de flúor o grupo alquilo inferior, un grupo hidroxi.

Una realización es un compuesto de fórmula (Ib), en donde R4 representa un grupo -O-heterocicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo, un grupo alquiloxilo y un grupo alquilcarbonilo, un grupo hidroxi.

Una realización es un compuesto de fórmula (Ib), en donde R4 representa un grupo -O-espirociclo.

Una realización es un compuesto de fórmula (Ib), en donde R4 representa un

grupo seleccionado de la siguiente lista:



Una realización es un compuesto de fórmula (Ib), en donde R5 representa un átomo de hidrógeno.

Una realización es un compuesto de fórmula (Ib), en donde R5 representa un grupo alquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo hidroxi, un átomo de flúor, un átomo de deuterio, un grupo ciano, un grupo alquiloxilo, un grupo alquilamino y un grupo dialquilamino.

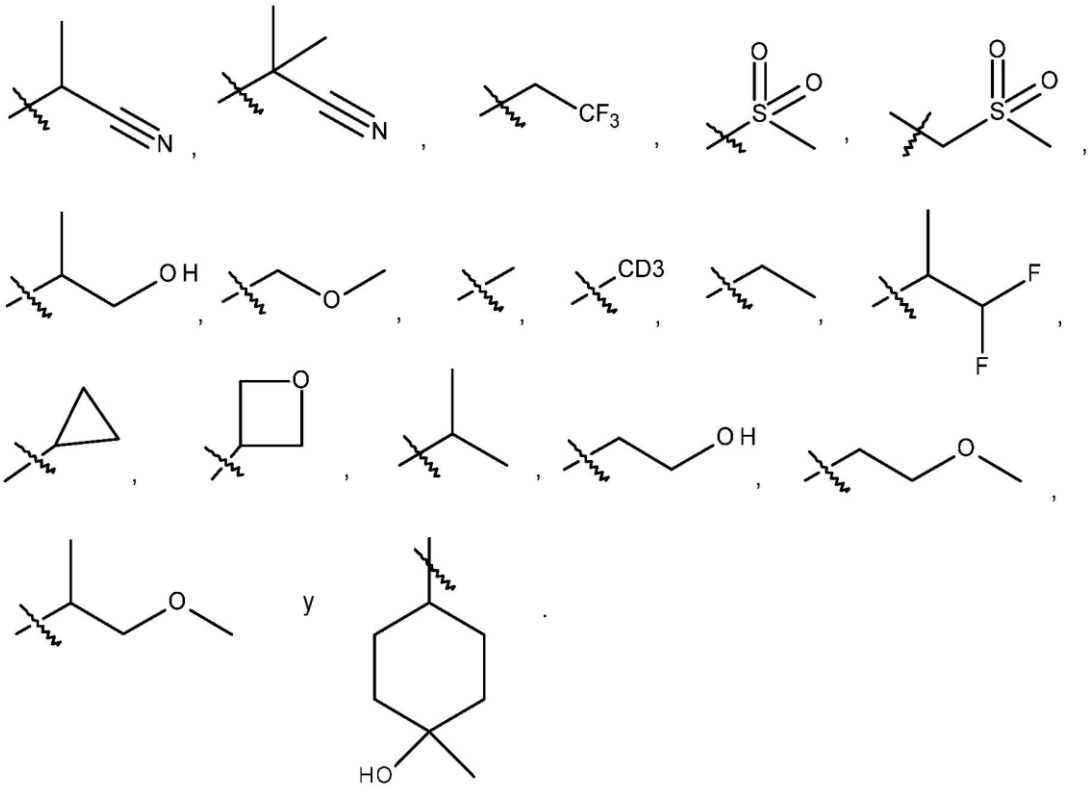
Una realización es un compuesto de fórmula (Ib), en donde R5 representa un grupo cicloalquilo que está sustituido o no sustituido con un grupo hidroxi.

Una realización es un compuesto de fórmula (Ib), en donde R5 representa un grupo heterocicloalquilo.

Una realización es un compuesto de fórmula (Ib), en donde R5 representa un grupo alquilsulfonilalquilo.

Una realización es un compuesto de fórmula (Ib), en donde R5 representa un grupo alquilsulfonilo.

Una realización es un compuesto de fórmula (Ib), en donde R5 representa un grupo seleccionado de la siguiente lista:



En una realización, el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:

2-[[3-(1-acetilazetidin-3-il)oxi-1-metil-pirazol-4-il]amino]-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;

2-[[1-metil-3-[(3S,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]oxi-1H-pirazol-4-il]amino]-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;

2-[[1-metil-3-[(3R,4S)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]oxi-1H-pirazol-4-il]amino]-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;

2-[[1-metil-3-[(trans)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]oxi-1H-pirazol-4-il]amino]-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;

2-[[1-[(1R)-2,2-difluoro-1-metil-etil]-3-(oxetan-3-iloxi)pirazol-4-il]amino]-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;

2-[[1-[(1S)-2,2-difluoro-1-metil-etil]-3-(oxetan-3-iloxi)pirazol-4-il]amino]-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;

2-[[1-(2,2-difluoro-1-metil-etil)-3-(oxetan-3-iloxi)pirazol-4-il]amino]-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;

2-((1-metil-3-(((2R,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;

2-((1-metil-3-(((2S,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-

metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-metil-3-(((trans)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-[[1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)pirazol-4-il]amino]-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-[[1-[2-hidroxi-1-metil-etil]-3-(oxetan-3-iloxi)pirazol-4-il]amino]-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]-2-[[1-(oxetan-3-il)-3-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]-2-[[1-(oxetan-3-il)-3-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]-2-[[1-(oxetan-3-il)-3-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-[[3-[(3S,4S)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il]oxi-1-metil-pirazol-4-il]amino]-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-[[3-[(3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il]oxi-1-metil-pirazol-4-il]amino]-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-[[3-[(trans)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il]oxi-1-metil-pirazol-4-il]amino]-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-[[1-(metilsulfonilmetil)-3-(oxetan-3-iloxi)pirazol-4-il]amino]-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-(metil-d3)-3-(((2R,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-(metil-d3)-3-(((2S,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-(metil-d3)-3-(((trans)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-(((R)-1-acetil-2,2-dimetilazetidin-3-il)oxi)-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-(((S)-1-acetil-2,2-dimetilazetidin-3-il)oxi)-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-((1-acetil-2,2-dimetilazetidin-3-il)oxi)-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-(metil-d3)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((4-(2-hidroxipropan-2-il)-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)amino)-7-((3R,4R)-4-

metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-metil-3-(((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-metil-3-(((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-metil-3-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-(metil-d3)-3-(((2R,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-(metil-d3)-3-(((2S,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-(metil-d3)-3-(((cis)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-isopropoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-isopropoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-(2-cianopropan-2-il)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-ciclopropoxi-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-(2-cianopropan-2-il)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-ciclopropoxi-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-isopropoxi-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-(metoximetil)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-(metilsulfonil)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-ciclopropoxi-1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-ciclopropoxi-1-((metilsulfonil)metil)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-

metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-ciclopropil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-etil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-[[1-(metoximetil)-3-[(trans)-2-metiloxetan-3-il]oxi-pirazol-4-il]amino]-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-[[1-metil-3-[(2-oxaespiro[3.3]heptan-7-il)oxi]pirazol-4-il]amino]-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((2-ciclopropoxi-4-((dimetilamino)metil)fenil)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-isopropoxi-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-ciclopropoxi-1-(1,1-difluoropropan-2-il)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3S,4S)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3S,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4S)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((cis)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-isopropoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((cis)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-((R)-1-cianoetil)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3S,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-(1-cianoetil)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((cis)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-((S)-1-cianoetil)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3S,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-((R)-1-cianoetil)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4S)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-((S)-1-cianoetil)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4S)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
(R)-2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidrofuran-3-il)-7H-

pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
(S)-2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-2-((1-(oxetan-3-il)-3-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((4-(2-hidroxipropan-2-il)-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)amino)-7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-((S)-1-cianoetil)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-((R)-1-cianoetil)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-(1-cianoetil)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-(1-cianoetil)-3-ciclopropoxi-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-(2-cianopropan-2-il)-3-ciclopropoxi-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-(2-cianopropan-2-il)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-ciclopropoxi-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-isopropoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-isopropoxi-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-ciclopropoxi-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-(3,3-difluorociclobutoxi)-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-((R)-sec-butoxi)-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-((S)-sec-butoxi)-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;

2-((2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-b]piridin-8-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-2-(((R)-2-metil-3,4-dihidro-2H-[1,4]dioxepino[2,3-b]piridin-9-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
7-((trans)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((4-(2-hidroxipropan-2-il)-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)amino)-7-((trans)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
7-((cis)-4-etiltetrahidrofuran-3-il)-2-((3-isopropoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
7-((trans)-4-etiltetrahidrofuran-3-il)-2-((3-isopropoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-(2-cianopropan-2-il)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(oxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-isopropoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(oxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
7-[(2S,3R)-2-metiloxetan-3-il]-2-[[1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
7-[(2R,3S)-2-metiloxetan-3-il]-2-[[1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
7-[(trans)-2-metiloxetan-3-il]-2-[[1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
7-[(2R,3S)-2-metiloxetan-3-il]-2-[(1-metil-3-propan-2-iloxipirazol-4-il)amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
7-[(2S,3R)-2-metiloxetan-3-il]-2-[(1-metil-3-propan-2-iloxipirazol-4-il)amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
7-[(trans)-2-metiloxetan-3-il]-2-[(1-metil-3-propan-2-iloxipirazol-4-il)amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
(R)-2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
(S)-2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;

2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4S)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3S,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((trans)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3S,4S)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((cis)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
7-[(1S)-2-metoxi-1-metil-etil]-2-[[1-metil-3-[(2S,3R)-2-metiloxetan-3-il]oxi-pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
7-[(1S)-2-metoxi-1-metil-etil]-2-[[1-metil-3-[(2R,3S)-2-metiloxetan-3-il]oxi-pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
7-[(1S)-2-metoxi-1-metil-etil]-2-[[1-metil-3-[(trans)-2-metiloxetan-3-il]oxi-pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
7-[(1S)-2-metoxi-1-metil-etil]-2-[[3-[(2S,3R)-2-metiloxetan-3-il]oxi-1-(metil-d3)pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
7-[(1S)-2-metoxi-1-metil-etil]-2-[[3-[(2R,3S)-2-metiloxetan-3-il]oxi-1-(metil-d3)pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
7-[(1S)-2-metoxi-1-metil-etil]-2-[[3-[(trans)-2-metiloxetan-3-il]oxi-1-(metil-d3)pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
7-[(2S)-1-metoxipropan-2-il]-2-[[3-(oxetan-3-iloxi)-1-(metil-d3)pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-[[3-(ciclopropoxi)-1-(metoximetil)pirazol-4-il]amino]-7-[(1S)-2-metoxi-1-metil-etil]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
7-[(1S)-2-metoxi-1-metil-etil]-2-[[1-(metilsulfonilmetil)-3-(oxetan-3-iloxi)pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il-5-d)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
(S)-2-((3-ciclopropoxi-1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il-5-d)amino)-7-(1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il-5-d)amino)-7-((3S,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;

2-((1-metil-3-((2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il-5-d)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-(metil-d3)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il-5-d)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-(((R)-2,2-dimetiloxetan-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-(((S)-2,2-dimetiloxetan-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-((2,2-dimetiloxetan-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-2-((1-(metil-d3)-3-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-2-((1-(metil-d3)-3-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-2-((1-(metil-d3)-3-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
(S)-2-((3-ciclopropoxi-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
cis-2-((1-(4-hidroxi-4-metilciclohexil)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
trans-2-((1-(4-hidroxi-4-metilciclohexil)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
cis-2-((3-ciclopropoxi-1-(4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
trans-2-((3-ciclopropoxi-1-(4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-(3-hidroxi-2,2-dimetilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-(((S)-5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-(((R)-5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-(metil-d3)-3-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;

2-((1-(metil-d3)-3-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-(metil-d3)-3-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-ciclopropoxi-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-(((3S,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-(((3R,4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-((trans-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-(((3S,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-(((3R,4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-((trans-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-(((S)-2,2-dimetiloxetan-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-(((R)-2,2-dimetiloxetan-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-((2,2-dimetiloxetan-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
(S)-2-((3-((2,2-dimetiloxetan-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
(R)-2-((3-((2,2-dimetiloxetan-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-((2,2-dimetiloxetan-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-ciclopropoxi-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-(metil-d3)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-(metil-d3)-3-(((2S,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-

(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-(metil-d3)-3-(((2R,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-(metil-d3)-3-((trans-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
(R)-2-((3-ciclopropoxi-1-(1-metoxipropan-2-il)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
(S)-2-((3-ciclopropoxi-1-(1-metoxipropan-2-il)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-ciclopropoxi-1-(1-metoxipropan-2-il)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-(1-metoxipropan-2-il)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-2-((1-((S)-1-metoxipropan-2-il)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-2-((1-((R)-1-metoxipropan-2-il)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-2-((1-(1-metoxipropan-2-il)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-((cis-4-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-(cis-3-hidroxi-2,2,4,4-tetrametilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-(trans-3-hidroxi-2,2,4,4-tetrametilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-(3-hidroxi-2,2,4,4-tetrametilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-(3-hidroxi-2,2-dimetilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (Isómero 1);
2-((3-(3-hidroxi-2,2-dimetilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (Isómero 2);
2-((3-(3-hidroxi-2,2-dimetilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-(((3S,4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-(((3R,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-

il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-((cis-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
(S)-2-((1-(2-hidroxietil)-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
(S)-2-((1-(2-hidroxietil)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-((1S,2R)-2-hidroxi-2-metilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-((1R,2S)-2-hidroxi-2-metilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-(cis-2-hidroxi-2-metilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-((trans-2-hidroxi-2-metilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-((1S,2S)-2-hidroxi-2-metilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-((1R,2R)-2-hidroxi-2-metilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-(cis-2-hidroxi-2-metilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-((1S,2R)-2-hidroxi-2-metilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-((1R,2S)-2-hidroxi-2-metilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-(trans-2-hidroxi-2-metilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-((1S,2S)-2-hidroxi-2-metilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-((1R,2R)-2-hidroxi-2-metilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-(2-hidroxietil)-3-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-(2-hidroxietil)-3-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-(2-hidroxietil)-3-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-

metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
(S)-2-((2-ciclopropoxi-4-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)amino)-7-(1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-(metil-d3)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4S)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-(metil-d3)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3S,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-(metil-d3)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(trans-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-ciclopropoxi-1-((metilsulfonil)metil)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(trans-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-ciclopropoxi-1-((metilsulfonil)metil)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4S)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-ciclopropoxi-1-((metilsulfonil)metil)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3S,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-(2-hidroxietil)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4S)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-(2-hidroxietil)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3S,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo; y
2-((1-(2-hidroxietil)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(trans-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:
2-((1-metil-3-(((2R,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-metil-3-(((2S,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-[[1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)pirazol-4-il]amino]-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-(metil-d3)-3-(((2R,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-(metil-d3)-3-(((2S,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-(metil-d3)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-

metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-isopropoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4S)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3S,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
7-[(1S)-2-metoxi-1-metil-etil]-2-[[1-metil-3-[(2S,3R)-2-metiloxetan-3-il]oxi-pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
7-[(1S)-2-metoxi-1-metil-etil]-2-[[1-metil-3-[(2R,3S)-2-metiloxetan-3-il]oxi-pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
7-[(1S)-2-metoxi-1-metil-etil]-2-[[3-[(2S,3R)-2-metiloxetan-3-il]oxi-1-(metil-d3)pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
7-[(1S)-2-metoxi-1-metil-etil]-2-[[3-[(2R,3S)-2-metiloxetan-3-il]oxi-1-(metil-d3)pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
(S)-2-((1-(2-hidroxietil)-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-(Metil-d3)-3-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-(metil-d3)-3-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
(S)-2-((2-ciclopropoxi-4-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)amino)-7-(1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-(((S)-5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-(((R)-5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-((1S,2S)-2-hidroxi-2-metilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-((1R,2R)-2-hidroxi-2-metilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-(cis-3-hidroxi-2,2,4,4-tetrametilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-(trans-3-hidroxi-2,2,4,4-tetrametilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-

il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-((1S,2S)-2-hidroxi-2-metilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-((1R,2R)-2-hidroxi-2-metilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-(((3S,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-(((3R,4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-(((S)-2,2-dimetiloxetan-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((3-(((R)-2,2-dimetiloxetan-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-(2-Hidroxietil)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4S)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-(2-hidroxietil)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3S,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo; y
2-[[3-(ciclopropoxi)-1-(metoximetil)pirazol-4-il]amino]-7-[(1S)-2-metoxi-1-metil-etil]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:
2-((1-metil-3-(((2R,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-metil-3-(((2S,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-[[1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)pirazol-4-il]amino]-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-(metil-d3)-3-(((2R,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-(metil-d3)-3-(((2S,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-(metil-d3)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;

2-((3-isopropoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4S)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3S,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
7-[(1S)-2-metoxi-1-metil-etil]-2-[[1-metil-3-[(2S,3R)-2-metiloxetan-3-il]oxi-pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
7-[(1S)-2-metoxi-1-metil-etil]-2-[[1-metil-3-[(2R,3S)-2-metiloxetan-3-il]oxi-pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
7-[(1S)-2-metoxi-1-metil-etil]-2-[[3-[(2S,3R)-2-metiloxetan-3-il]oxi-1-(metil-d3)pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
7-[(1S)-2-metoxi-1-metil-etil]-2-[[3-[(2R,3S)-2-metiloxetan-3-il]oxi-1-(metil-d3)pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo; y
2-[[3-(ciclopropoxi)-1-(metoximetil)pirazol-4-il]amino]-7-[(1S)-2-metoxi-1-metil-etil]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es 2-((1-metil-3-(((2R,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es 2-((1-metil-3-(((2S,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es 2-[[1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)pirazol-4-il]amino]-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es 2-((1-(metil-d3)-3-(((2R,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es 2-((1-(metil-d3)-3-(((2S,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es 2-((1-(metil-d3)-3-(oxetan-3-

iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es 2-((3-isopropoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es 2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es 2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4S)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es 2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3S,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es 7-[(1S)-2-metoxi-1-metil-etil]-2-[[1-metil-3-[(2S,3R)-2-metiloxetan-3-il]oxi-pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es 7-[(1S)-2-metoxi-1-metil-etil]-2-[[1-metil-3-[(2R,3S)-2-metiloxetan-3-il]oxi-pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es 7-[(1S)-2-metoxi-1-metil-etil]-2-[[3-[(2S,3R)-2-metiloxetan-3-il]oxi-1-(metil-d3)pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es 7-[(1S)-2-metoxi-1-metil-etil]-2-[[3-[(2R,3S)-2-metiloxetan-3-il]oxi-1-(metil-d3)pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es 2-[[3-(ciclopropoxi)-1-(metoximetil)pirazol-4-il]amino]-7-[(1S)-2-metoxi-1-metil-etil]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es (S)-2-((1-(2-hidroxietil)-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es 2-((1-(metil-d3)-3-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es 2-((1-(metil-d3)-3-(((R)-

tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es (S)-2-((2-ciclopropoxi-4-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)amino)-7-(1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es 2-((3-(((S)-5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es 2-((3-(((R)-5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es 2-((3-((1S,2S)-2-hidroxi-2-metilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es 2-((3-((1R,2R)-2-hidroxi-2-metilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es 2-((3-(cis-3-hidroxi-2,2,4,4-tetrametilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es 2-((3-(trans-3-hidroxi-2,2,4,4-tetrametilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es 2-((3-((1S,2S)-2-hidroxi-2-metilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es 2-((3-((1R,2R)-2-hidroxi-2-metilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es 2-((3-(((3S,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo; o una de sus sales

farmacéuticamente aceptables.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es 2-((3-(((3R,4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es 2-((3-(((S)-2,2-dimetiloxetan-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es 2-((3-(((R)-2,2-dimetiloxetan-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

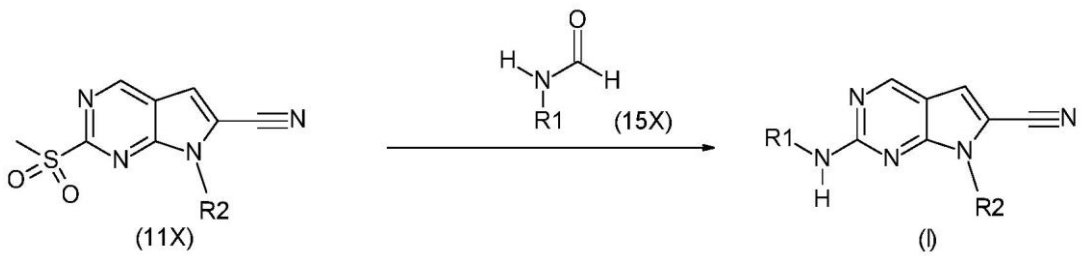
En una realización, el compuesto de fórmula (I) es 2-((1-(2-hidroxietil)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4S)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es 2-((1-(2-hidroxietil)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3S,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de fórmula (I) pueden comprender uno o más átomos de carbono asimétricos. Por lo tanto, pueden existir en forma de enantiómeros o diastereoisómeros. Estos enantiómeros y diastereoisómeros, y también sus mezclas, incluidas mezclas racémicas, se proporcionan en el presente documento.

Algunos de los compuestos de fórmula (I) pueden existir en forma de sales de adición de bases o de ácidos. Dichas sales de adición forman parte de la descripción. Estas sales se preparan ventajosamente con ácidos farmacéuticamente aceptables, pero las sales de otros ácidos que son útiles, por ejemplo, para la purificación o aislamiento de los compuestos de fórmula (I) también forman parte de la descripción.

Otra realización es un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I), que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (11X) con un compuesto de fórmula (15X):



en donde R1 y R2 son como se definen en el presente documento para un compuesto de

fórmula (I).

Otra realización es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Otra realización es una composición farmacéutica que comprende como principio activo una dosis eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Una realización es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde el compuesto de fórmula (I) es 2-((1-metil-3-(((2R,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo.

Una realización es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde el compuesto de fórmula (I) es 2-((1-metil-3-(((2S,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo.

Una realización es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde el compuesto de fórmula (I) es 2-[[1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)pirazol-4-il]amino]-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo.

Una realización es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde el compuesto de fórmula (I) es 2-((1-(metil-d3)-3-(((2R,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo.

Una realización es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde el compuesto de fórmula (I) es 2-((1-(metil-d3)-3-(((2S,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo.

Una realización es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde el compuesto de fórmula (I) es 2-((1-(metil-d3)-

3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo.

Una realización es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde el compuesto de fórmula (I) es 2-((3-isopropoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo.

Una realización es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde el compuesto de fórmula (I) es 2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo.

Una realización es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde el compuesto de fórmula (I) es 2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4S)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo.

Una realización es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde el compuesto de fórmula (I) es 2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3S,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo.

Una realización es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde el compuesto de fórmula (I) es 7-[(1S)-2-metoxi-1-metil-etil]-2-[[1-metil-3-[(2S,3R)-2-metiloxetan-3-il]oxi-pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo.

Una realización es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde el compuesto de fórmula (I) es 7-[(1S)-2-metoxi-1-metil-etil]-2-[[1-metil-3-[(2R,3S)-2-metiloxetan-3-il]oxi-pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo.

Una realización es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde el compuesto de fórmula (I) es 7-[(1S)-2-metoxi-1-metil-etil]-2-[[3-[(2S,3R)-2-metiloxetan-3-il]oxi-1-(metil-d3)pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-

d]pirimidina-6-carbonitrilo.

Una realización es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde el compuesto de fórmula (I) es 7-[(1S)-2-metoxi-1-metil-etil]-2-[[3-[(2R,3S)-2-metiloxetan-3-il]oxi-1-(metil-d3)pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo.

Una realización es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde el compuesto de fórmula (I) es 2-[[3-(ciclopropoxi)-1-(metoximetil)pirazol-4-il]amino]-7-[(1S)-2-metoxi-1-metil-etil]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo.

Una realización es un método para tratar una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en enfermedades neurodegenerativas, comprendiendo dicho método administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Una realización es un método para tratar una enfermedad neurodegenerativa que se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, demencia inducida por VIH, esclerosis lateral amiotrófica, demencia con cuerpos de Lewy, enfermedad de Pick, parálisis supranuclear progresiva y demencia frontotemporal, comprendiendo dicho método administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Una realización es un método para tratar una enfermedad neurodegenerativa que se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, demencia inducida por VIH, esclerosis lateral amiotrófica y demencia con cuerpos de Lewy, comprendiendo dicho método administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz. del compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Una realización es un método para tratar un trastorno de tauopatía que se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Pick, parálisis supranuclear progresiva y demencia frontotemporal, comprendiendo dicho método administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Una realización es un método para tratar la enfermedad de Parkinson, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente

eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Una realización es un medicamento, caracterizado porque comprende un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Una realización es un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en enfermedades neurodegenerativas.

Una realización es un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa que se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, demencia inducida por VIH, esclerosis lateral amiotrófica, demencia con cuerpos de Lewy, enfermedad de Pick, parálisis supranuclear progresiva y demencia frontotemporal.

Una realización es un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa, que se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, demencia inducida por VIH, esclerosis lateral amiotrófica y demencia con cuerpos de Lewy.

Una realización es un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en el tratamiento de un trastorno de tauopatía seleccionado del grupo que consiste en enfermedad de Pick, parálisis supranuclear progresiva y demencia frontotemporal.

Una realización es un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

PROCEDIMIENTOS GENERALES:

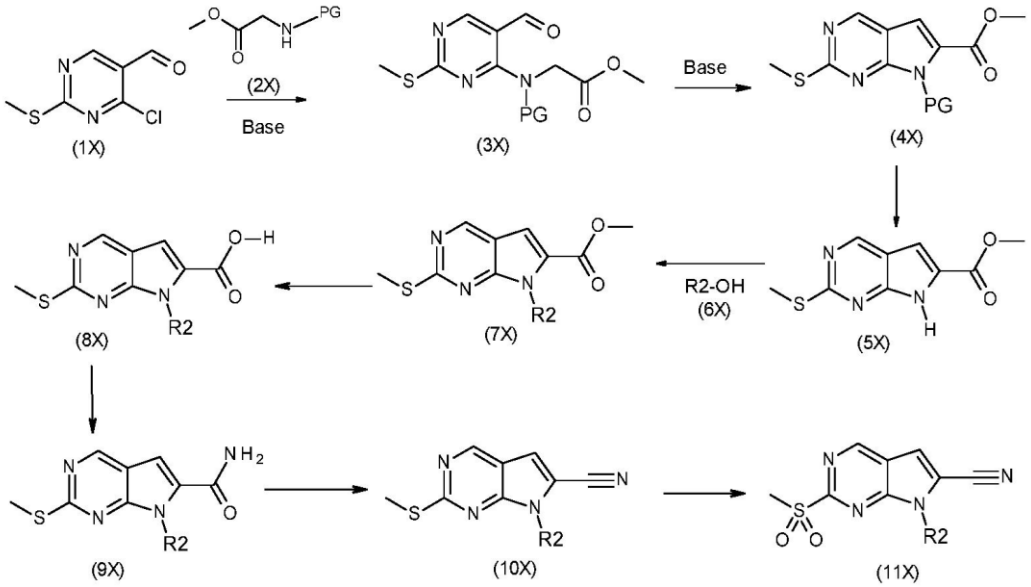
Los materiales de partida y disolventes usados en las síntesis se obtuvieron de proveedores de productos químicos tales como ABCR, Aldrich, Acros, Apollo, Fluka, Netchem, Lancaster y otros.

Generalmente, los productos brutos se purificaron por cromatografía en columna o cromatografía ultrarrápida.

Los compuestos de fórmula (I) del presente documento se pueden preparar por los métodos descritos en los siguientes esquemas de reacción y ejemplos.

La preparación de los compuestos de fórmula (11X) se puede llevar a cabo según el Esquema 1.

Esquema 1



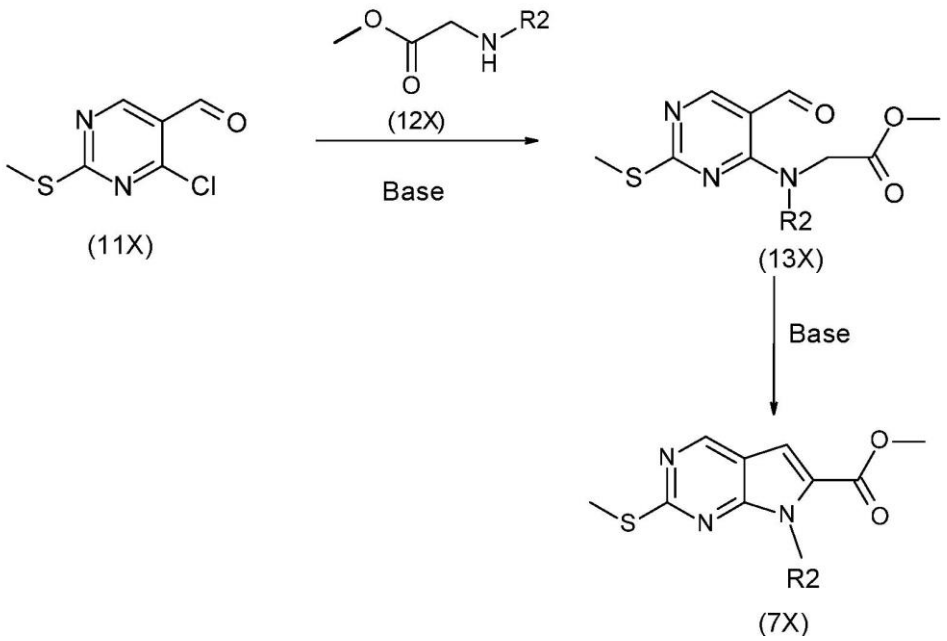
PG: p-OMe-bencilo

El 4-cloro-2-(metiltio)pirimidina-5-carbaldehído (1X) disponible comercialmente se puede convertir en el derivado (3X) haciéndolo reaccionar con glicinato de metilo protegido (2X) en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente aprótico polar tal como DCM o THF. El derivado (3X) se somete a reacción de ciclación en presencia de una base orgánica tal como DBU, o una base inorgánica tal como hidruro sódico en un disolvente aprótico polar tal como acetonitrilo, DMF o THF para dar el compuesto (4X). El grupo protector se puede eliminar según los métodos conocidos por los expertos en la técnica para dar el derivado (5X).

La reacción de Mitsunobu del compuesto (5X) con el alcohol R2-OH de fórmula (6X) en presencia de diazodicarboxilato (DIAD o DEAD) y trifenilfosfina en un disolvente aprótico polar tal como THF, a una temperatura entre ambiente y 60°C, seguido por una hidrólisis del éster (7X) con una fuente de hidróxido tal como NaOH o LiOH da el ácido carboxílico (8X) en el que R2 se define como anteriormente. La reacción del ácido carboxílico (8X) con NH_4OH, en presencia de un agente de acoplamiento tal como CDI, HATU, HBTU, en un disolvente tal como DMF, da la amida (9X). El derivado de nitrilo (10X) se puede obtener por deshidratación de carboxamida (9X) usando oxicloruro de fósforo o fosforodicloridato de etilo en presencia de DBU en un disolvente tal como DCM, o usando anhídrido trifluoroacético en presencia de trietilamina en un disolvente tal como THF o usando un anhídrido propanofosfónico tal como T3P. Finalmente, la oxidación del azufre con un agente oxidante tal como ácido 3-cloroperbenzoico, peróxido de hidrógeno acuoso, perborato sódico tetrahidrato o bromato sódico u oxona da el derivado (11X).

La preparación de los compuestos de fórmula (7X) también se puede llevar a cabo según el Esquema 2 en el que R2 se define como anteriormente.

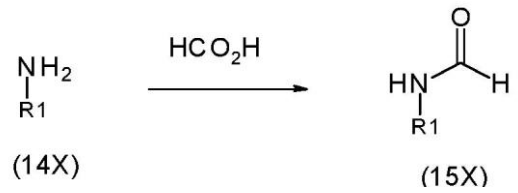
Esquema 2



El 4-cloro-2-(metiltio)pirimidin-5-carbaldehído (11X) disponible comercialmente se puede convertir en el compuesto (13X) en el que R2 se define como anteriormente, haciéndolo reaccionar con glicinato de metilo sustituido de fórmula (12X) en presencia de un base tal como trietilamina en un disolvente aprótico polar tal como DCM o THF. La ciclación del compuesto (13X) en presencia de una base orgánica tal como DBU, o una base inorgánica tal como hidruro sódico en un disolvente aprótico polar tal como acetonitrilo, DMF o THF, da el compuesto (7X).

La preparación de los compuestos de fórmula (15X) se puede llevar a cabo según el Esquema 3.

Esquema 3

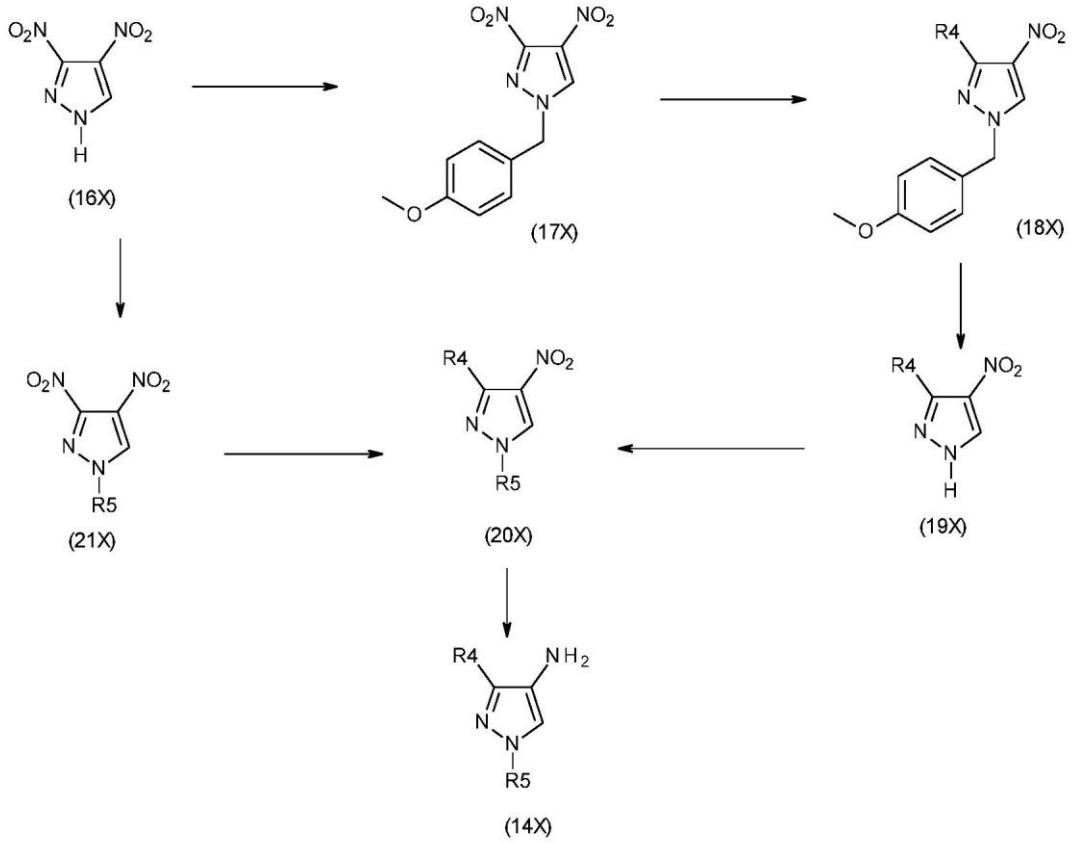


Los compuestos de fórmula (15X) en los que R1 se define como anteriormente se pueden preparar a partir del compuesto (14X) por reacción con ácido fórmico, opcionalmente en presencia de anhídrido acético, a una temperatura entre 0°C y

temperatura ambiente. La mayor parte del compuesto de fórmula (14X) se puede preparar según los métodos conocidos por los expertos en la técnica.

El siguiente esquema (Esquema 4) proporciona un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (14X) donde R1 es un pirazol sustituido.

Esquema 4



Un pirazol de fórmula general (14X) en la que R4 es un grupo alquiloxilo y R5 se define en los compuestos de fórmula (Ib) anterior en el presente documento se puede sintetizar a partir de 3,4-dinitro-1H-pirazol (16X) disponible comercialmente. El pirazol (16X) se puede alquilar para dar el compuesto (21X) con un haluro R5X en donde X es Cl, Br o I o con un sulfonato $R5OSO_2R'$ tal como un mesilato (R'= CH_3), un tosilato (R'= PhMe), un triflato (R'= CF_3) o un nonaflato (R'= $CF_2CF_2CF_2CF_3$) en presencia de una base tal como carbonato potásico o carbonato de cesio o hidruro sódico en un disolvente aprótico polar tal como DMF, NMP o DMSO, a una temperatura entre ambiente y 80°C. Alternativamente, el 3,4-dinitro-1H-pirazol (16X) se puede convertir en el pirazol (21X) por medio de un acoplamiento Chan Lam por reacción con un ácido borónico $R5B(OH)_2$ en presencia de $Cu(OAc)_2$ y una base tal como piridina o 4'-di-terc-butil-2,2'-bipiridina en un disolvente aprótico tal como diclorometano o 1,2-dicloroetano a temperatura de

reflujo. Cuando R5 es un grupo alquilsulfonilo, el pirazol (16X) se puede sulfonilar con un cloruro de sulfonilo en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente aprótico tal como diclorometano a una temperatura entre 0ºC y temperatura ambiente.

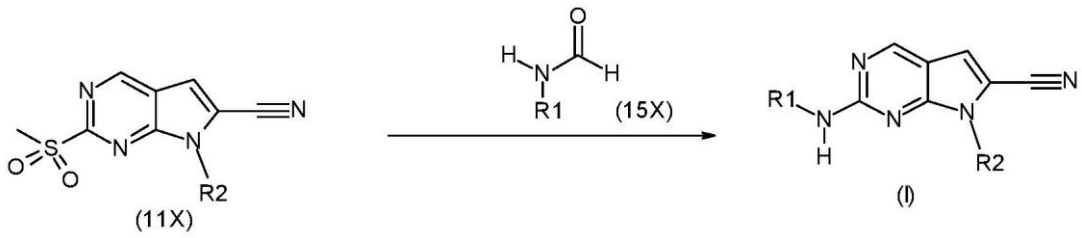
El dinitropirazol (21X) se puede tratar con un alcohol R4H en presencia de una base tal como carbonato potásico, carbonato de cesio o hidruro sódico en un disolvente aprótico polar tal como DMF, NMP o DMSO, a una temperatura entre ambiente y 80ºC para proporcionar el compuesto (20X).

Alternativamente, el 4-dinitro-1H-pirazol (16X) se puede proteger con un grupo para-metoxibencilo en las condiciones de alquilación que conducen al compuesto (17X). El pirazol protegido resultante (17X) se puede tratar con un alcohol de fórmula R4H para dar el compuesto (18X) de manera similar a la transformación de (21X) en (20X). La desprotección del compuesto (18X) a pirazol (19X) se puede lograr en condiciones conocidas por el experto en la técnica, por ejemplo por reacción con nitrato de amonio cérico. El pirazol desprotegido (19X) resultante se puede alquilar para dar el compuesto (20X) con condiciones similares a las de la etapa que va del compuesto (16X) a (21X).

El pirazol sustituido con nitro (20X) se puede reducir al aminopirazol (14X) correspondiente, por ejemplo, bajo presión de hidrógeno en presencia de paladio sobre carbono en un disolvente aprótico o prótico.

La preparación de los compuestos de fórmula general (I) se puede llevar a cabo según el Esquema 5.

Esquema 5



Hacer reaccionar el compuesto (15X) con pirrolopirimidina (11X) en presencia de una base orgánica tal como DBU o BTTP, o una base inorgánica tal como carbonato de cesio, ter-tiobutilato de potasio o hidruro sódico, en un disolvente aprótico polar tal como DMF o DMSO, a una temperatura entre ambiente y 60°C, da el compuesto de fórmula general (I).

Las realizaciones proporcionadas en el presente documento se explicarán más específicamente con referencia a los siguientes ejemplos, sin embargo, el alcance de las realizaciones proporcionadas en el presente documento no se limita a estos ejemplos.

ABREVIATURAS

A menos que se indique lo contrario, las siguientes abreviaturas tienen el significado indicado en los ejemplos siguientes:

AcOH	ácido acético
BTTP	*terc*-butilimino-tri(pirrolidino)fosforano
HCl	cloruro de hidrógeno
CDI	1,1'-carbonildiimidazol
DBU	1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno
DCM	diclorometano
DIAD	azodiformiato de diisopropilo
DEAD	dietoxicarbonildiaceno
DMF	*N,N*-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
eq	equivalente
Et	etilo
EtOH	etanol
Et_2O	éter dietílico
EtOAc	acetato de etilo
HAUT	hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio
HBTU	hexafluorofosfato *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(1*H*-benzotriazol-1-il)uronio
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
LC/MS	cromatografía líquida-espectrometría de masas
LiOH	hidróxido de litio
NaOH	hidróxido sódico
NH_4OH	hidróxido de amonio
NMP	1-Metil-2-pirrolidona
Me	metilo
MeOH	metanol
nM	nanomolar
RMN	espectroscopia magnética nuclear
t.a.	temperatura ambiente
THF	tetrahidrofurano
T_3P	anhídrido 1-propanofosfónico

El análisis de LC/MS se realiza usando los siguientes métodos:

Método A:

UPLC Waters y espectrómetro de masas SQD2 Waters

La pureza se mide por detector de matriz de diodos UV (192 - 400 nm)

Eluyente A: H_2O (+0.1% de HCO_2H)

Eluyente B: CH_3CN (+0.1% de HCO_2H)

Gradiente:

Tiempo (min)	A%	B%
0.00	95	5
0.20	95	5
3.60	2	98
4.10	2	98
5.00	95	5

Caudal: 0.8 ml/min

Columna: Acquity UPLC CSH Waters C18, 2.1x50 mm, 1.7 µm

Método B:

Waters UPLC-SQD2

Eluyente A: H_2O (+0.1% de HCO_2H)

Eluyente B: CH_3CN (+0.1% de HCO_2H)

Gradiente (2.5 minutos): de 3 a 100% de B en 2.1 minutos; 2.45 minutos: 100% de B; 2.5 minutos: 3% de B

Caudal: 1 ml/min

Columna: ACQUITY CSH C18, 1.7 µm, 2.1 x 50 mm

Método C:

HPLC Waters XeVo - QTof

Eluyente A: H_2O (+0.1% de HCO_2H)

Eluyente B: CH_3CN (+0.1% de HCO_2H)

Gradiente (5.3 minutos): 5% de B de 0 a 0.3 min; de 5 a 100% de B en 4 minutos; 100% de B de 4 a 4.6 min; 5.3 minutos: 5% de B

Caudal: 0.5 ml/min

Columna: ACQUITY CSH C18, 1.7 µm, 2.1 x 100 mm

Método D:

UPLC Waters y espectrómetro de masas SQD Waters

Eluyente A: H_2O (+0.1% de HCO_2H)

Eluyente B: CH_3CN (+0.1% de HCO_2H)

Gradiente:

Tiempo (min)	A%	B%
0	98	2
2	0	100
2.6	0	100
2.7	98	2
3	98	2

Caudal: 1 ml/min

Columna: Acquity CORTECS C18, 2.1x50 mm, 1.6 µm

Método E:

UPLC HCLASS y espectrómetro de masas SQD2 Waters

Eluyente A: H_2O (+0.1% de HCO_2H)

Eluyente B: CH_3CN (+0.1% de HCO_2H)

Gradiente:

Tiempo (min)	A%	B%
0	95	5
1.00	50	50
1.30	0	100
1.45	0	100
1.75	98	2
2.00	98	2

Caudal: 0.8 ml/min

Columna: Cortecs UPLC C18, 2.1x50 mm, 1.6 µm

Método F:

UPLC HCLASS y espectrómetro de masas SQD2 Waters

Eluyente A: H_2O (+0.1% de HCO_2H)

Eluyente B: CH_3CN (+0.1% de HCO_2H)

Gradiente:

Tiempo (min)	A%	B%
0	98	2
2.50	0	100
2.90	0	100
2.95	98	2
3.00	98	2

Caudal: 0.8 ml/min

Columna: Cortecs UPLC C18, 2.1x50 mm, 1.6 µm

Método G:

UPLC HCLASS y espectrómetro de masas SQD2 Waters

Eluyente A: H_2O (+0.1% de HCO_2H)

Eluyente B: CH_3CN (+0.1% de HCO_2H)

Gradiente:

Tiempo (min)	A%	B%
0	98	2
0.5	98	2
3.0	0	100
3.30	0	100
3.40	98	2
4.00	98	2

Caudal: 0.8 ml/min

Columna: Cortecs UPLC C18, 2.1x50 mm, 1.6 µm

Método H:

UPLC Waters y espectrómetro de masas SQD Waters

La pureza se mide por detector de matriz de diodos UV (192 - 400 nm)

Eluyente A: H_2O (+0.1% de HCO_2H)

Eluyente B: CH_3CN (+0.1% de HCO_2H)

Gradiente:

Tiempo (min)	A%	B%
0.00	95	5
0.20	95	5
3.60	2	98
4.10	2	98
5.00	95	5

Caudal: 0.8 ml/min

Columna: Acquity UPLC CSH Waters C18, 2.1x50 mm, 1.7 µm

Método I:

LCMS Waters y espectrómetro de masas SQD Waters

Eluyente A: H_2O (+0.1% de HCO_2H)

Eluyente B: CH_3CN (+0.1% de HCO_2H)

Gradiente: t=0 min: 5% de B, t=1.5 min, 99% de B, t=1.9 min: 99% de B

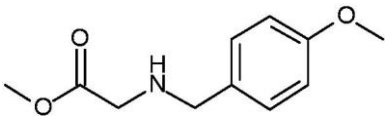
Caudal: 1 ml/min

Columna: Cortecs UPLC C18, 2.1x50 mm, 1.6 µm

COMPUESTOS INTERMEDIOS

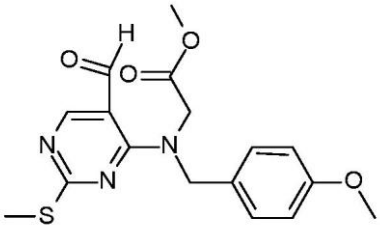
Compuesto intermedio 1 : 2-(Metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo

Etapa 1 : Preparación de (4-metoxibencil)glicinato de metilo



Se añadieron 53 ml (1 eq) de 2-bromoacetato de metilo en 225 ml de tetrahidrofurano lentamente (35 minutos) a una solución de 71 ml (1 eq) de (4-metoxifenil)metanamina y 116 ml de trietilamina (1.5 eq) en 750 ml de tetrahidrofurano a 0°C (baño de agua helada/metanol) en atmósfera de argón. Después de 5 horas a temperatura ambiente y de completarse la reacción, la mezcla se filtró. El filtrado se recogió en 975 ml de acetato de etilo y se añadieron 375 ml de agua. Después de secar la capa orgánica sobre sulfato sódico y concentración al vacío, el residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con diclorometano al 100% después diclorometano/acetato de etilo (90/10) y después diclorometano/acetato de etilo (70/30) para dar 60.9 g de (4-metoxibencil)glicinato de metilo.

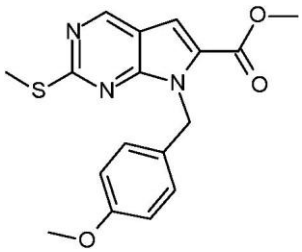
Etapa 2: Preparación de N-(5-formil-2-(metiltio)pirimidin-4-il)-N-(4-metoxibencil)glicinato de metilo



Se añadieron 52.5 ml de trietilamina (1.5 eq) a una solución de 49 g de 4-cloro-2-(metiltio)pirimidina-5-carbaldehído (1 eq) en 500 ml de tetrahidrofurano y 50 ml de diclorometano a 0°C. Se añadieron gota a gota 63 g de (4-metoxibencil)glicinato de metilo (1.1 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 500 ml de acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó dos veces con 1000 ml de agua y después 1000 ml de una solución acuosa de

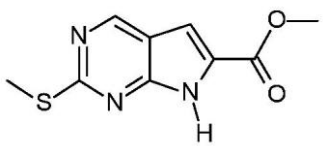
HCl 0.5 N. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron a presión reducida. El residuo se recogió en 500 ml de heptano y se agitó durante 12 horas. El precipitado resultante se filtró y se secó al vacío para dar 90 g de N-(5-formil-2-(metiltio)pirimidin-4-il)-N-(4-metoxibencil)glicinato de metilo. MS (método B) m/z 362 [M+1]+; t= 1.53 min.

Etapa 3: Preparación de 7-(4-metoxibencil)-2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo



Se añadieron gota a gota 167 ml (4 eq) de 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno a una solución de 99 g de N-(5-formil-2-(metiltio)pirimidin-4-il)-N-(4-metoxibencil)glicinato de metilo (1 eq) en 1000 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 40 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en 800 ml de acetato de etilo y 500 ml de agua. La capa orgánica se lavó con 300 ml de una solución acuosa de HCl 1 N, 300 ml de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, 500 ml de agua y después 300 ml de salmuera y se concentró a presión reducida para dar 82.4 g de 7-(4-metoxibencil)-2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo. MS (método B) m/z 344 [M+1]+; t = 1.74 min

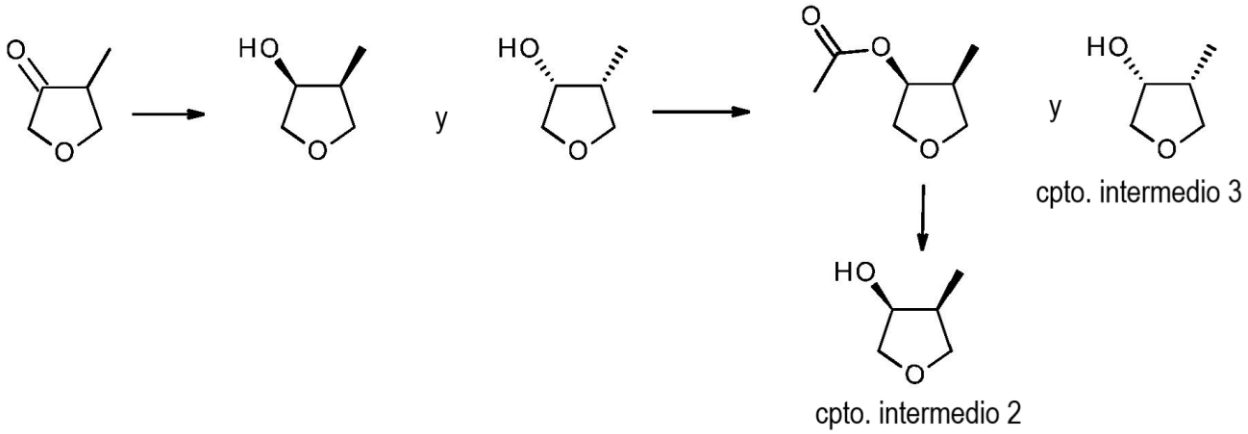
Etapa 4: Preparación de 2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo



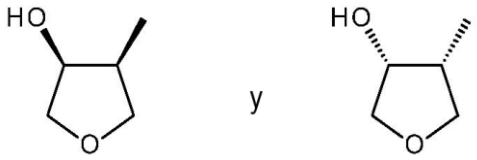
Se añadieron gota a gota 169 ml de ácido trifluorometanosulfónico (10 eq) a una solución de 62.8 g de 7-(4-metoxibencil)-2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo (1 eq) en 604 ml de ácido trifluoroacético (44 eq). La mezcla de reacción se calentó a 75°C durante 90 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, el ácido trifluoroacético se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción se diluyó con 500 ml de diclorometano y se enfrió a -15°C. Se añadieron gota a gota 360 ml de solución de hidróxido sódico 5 M mientras se mantenía la temperatura

por debajo de 5°C. Cuando se alcanzó pH 6 se formó un precipitado. El precipitado se filtró, después se lavó con agua (dos veces con 250 ml) y 250 ml de heptano, después se secó al vacío para dar 37.72 g de 2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo. MS (método B) m/z 224 [M+1]+; t = 1.18 min

Compuesto intermedio 2 y 3: (3S,4S)-4-metiltetrahidrofuran-3-ol (compuesto intermedio 2) y (3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-ol (compuesto intermedio 3)



Etapa 1 : Preparación de *cis*-4-metiltetrahidrofuran-3-ol (mezcla racémica de (3S,4S)-4-metiltetrahidrofuran-3-ol y (3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-ol)

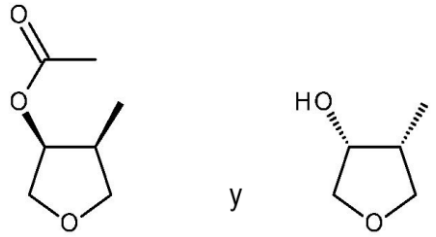


Una solución de 20 g (1 eq) de 4-metildihidrofuran-3(2H)-ona (1 eq) (disponible comercialmente) en 100 ml de tetrahidrofurano anhidro se añadió en 30 min a una solución de 68 g (1.06 eq) de (+)-B-clorodiisopinocanfenilborano [cloruro de (+)-DIP] en 270 ml de tetrahidrofurano anhidro enfriado a -25°C en atmósfera de argón. La mezcla se agitó durante 2 horas a -25°C. Después, se añadieron en porciones 46 g (2.16 eq) de dietanolamina en suspensión en tetrahidrofurano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después se diluyó con 200 ml de pentano y se filtró. La torta de filtración se lavó dos veces con 50 ml de éter dietílico y el filtrado se concentró cuidadosamente a 40°C a presión reducida de 120 mbar. El residuo se disolvió en 50 ml de diclorometano y 50 ml de ciclohexano, se filtró y purificó en gel de sílice eluyendo con 10%, 30%, 50% y 100% de éter dietílico en ciclohexano. La concentración de las fracciones puras a 40°C a presión reducida de 120 mbar dio 17 g de una mezcla racémica de (3S,4S)-4-metiltetrahidrofuran-3-ol y (3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-ol.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ en ppm: 1.05 (d, J=7 Hz, 3H); 2.21 (m, 1H); 2.24 (s, 1H);

3.44 (dd, J=8 Hz y J=11 Hz, 1H); 3.74 (dd, J=1.4 Hz y J=10 Hz, 1H); 3.90 (t, J=8 Hz, 1H); 3.93 (dd, J=4 Hz y J=10 Hz, 1H); 4.19 (m, 1H).

Etapa 2: Preparación de acetato de (3S,4S)-4-metiltetrahidrofuran-3-ilo (precursor del compuesto intermedio 2) y compuesto intermedio 3 (3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-ol enantiopuro



A una solución de 14.7 g (1 eq) de una mezcla racémica de (3S,4S)-4-metiltetrahidrofuran-3-ol y (3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-ol en 130 ml de acetato de vinilo y 130 ml de pentano se añadieron 1.5 g de lipasa AMANO AK (Ref. ALDRICH: Amano lipasa de *Pseudomonas fluorescens* 20 000 U/g; Número de catálogo: 534730-50G), y la suspensión se agitó durante 16 horas a 22°C y después se filtró sobre una almohadilla de decalita. La torta de filtración se aclaró dos veces con 50 ml de éter dietílico y el filtrado se concentró cuidadosamente a 40°C a presión reducida de 180 mbar. El residuo se purificó en sílice, eluyendo con éter en ciclohexano al 0-50% para dar sucesivamente 9.15 g de acetato de (3S,4S)-4-metiltetrahidrofuran-3-ilo (precursor del compuesto intermedio 2) y 5.64 g de (3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-ol enantiopuro (compuesto intermedio 3).

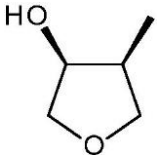
acetato de (3S,4S)-4-metiltetrahidrofuran-3-ilo:

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ en ppm: 1.01 (d, J=7 Hz, 3H); 2.09 (s, 3H); 2.39 (m, 1H); 3.45 (dd, J=8 Hz y J=10 Hz, 1H); 3.79 (dd, J=2 Hz y J=10 Hz, 1H); 3.98 (t, J=8 Hz, 1H); 4.05 (dd, J=4 Hz y J=10 Hz, 1H); 5.25 (m, 1H).

compuesto intermedio 3 (3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-ol:

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ en ppm: 1.05 (d, J=7 Hz, 3H); 2.21 (m, 1H); 2.24 (s, 1H); 3.44 (dd, J=8 Hz y J=11 Hz, 1H); 3.74 (dd, J=1.4 Hz y 10 Hz, 1H); 3.90 (t, J=8 Hz, 1H); 3.93 (dd, J=4 Hz y 10 Hz, 1H); 4.19 (m, 1H).

Etapa 3: Preparación del compuesto intermedio 2 (3S,4S)-4-metiltetrahidrofuran-3-ol

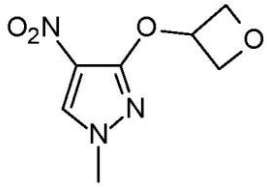


Se añadieron 94 ml (1.09 eq) de una solución de metóxido sódico 1 N en metanol previamente enfriada (0°C) a 12.4 g (86 mmoles; 1 eq) de acetato de (3S,4S)-4-metiltetrahidrofuran-3-ilo (precursor del compuesto intermedio 2) en 20 ml de metanol a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora 30 minutos, después se inactivó con 47 ml (1.09 eq) de una solución de cloruro de hidrógeno 2 N en éter dietílico. Después de añadir otros 100 ml de éter dietílico, la suspensión se filtró sobre una almohadilla de decalita y la torta de filtración se aclaró dos veces con 50 ml de éter dietílico. El filtrado se concentró a 40°C a presión reducida de 120 mbar, y el residuo se disolvió en 50 ml de diclorometano y 50 ml de ciclohexano, se filtró y se purificó en gel de sílice eluyendo con 10%, 30%, 50% y 100% de éter dietílico en ciclohexano para dar (después de concentración a 40°C a presión reducida de 120 mbar) 7.2 g de (3S,4S)-4-metiltetrahidrofuran-3-ol enantiopuro (compuesto intermedio 2).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ en ppm: 1.05 (d, J=7 Hz, 3H); 2.21 (m, 1H); 2.24 (s, 1H); 3.44 (dd, J=8 Hz y J=11 Hz, 1H); 3.74 (dd, J=1.4 Hz y 10 Hz, 1H); 3.90 (t, J=8 Hz, 1H); 3.93 (dd, J=4 Hz y 10 Hz, 1H); 4.19 (m, 1H).

Compuesto intermedio 4: N-(1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)formamida

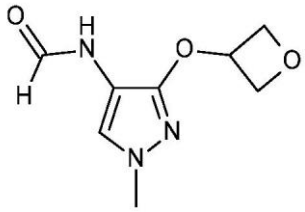
Etapa 1 : Preparación de 1-metil-4-nitro-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol



Se añadieron 2.03 g (1.3 eq) de oxetan-3-ol y 13.74 g (2 eq) de carbonato de cesio a una solución de 3.63 g (1 eq) de 1-metil-3,4-dinitro-1H-pirazol (disponible comercialmente) en 12 ml de acetonitrilo. La mezcla se calentó a 50°C durante 2 horas, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió sobre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en 15 ml de éter dietílico y se filtró, se concentró al vacío y se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 50% de acetato de etilo en

heptano, para dar 3.7 g de 1-metil-4-nitro-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol. MS (método B) m/z 200 [M+1]+; t=0.98 min.

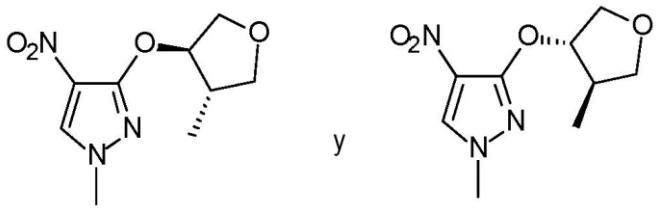
Etapa 2: Preparación de N-(1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)formamida



Una solución de 3.5 g (1 eq) de 1-metil-4-nitro-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol en 170 ml de metanol se trató con 0.1 g de paladio sobre carbón (10%) a 2.5 bar de hidrógeno durante 2 horas. La mezcla se filtró con lavados con diclorometano y se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en diclorometano y se concentró a presión reducida dos veces. Se añadió gota a gota una solución de 6.63 ml de anhídrido acético en 12.13 ml de ácido fórmico que se había mezclado previamente durante 30 minutos, a una solución del residuo en 12 ml de tetrahidrofurano a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas dejando que la temperatura se calentara a temperatura ambiente. Después se vertió sobre una solución acuosa de bicarbonato sódico al 10%, se agitó durante 15 minutos, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptano de 0 al 100%, para dar 2.02 g de N-(1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)formamida. MS (método B) m/z 198 [M+1]+; t=0.62 min.

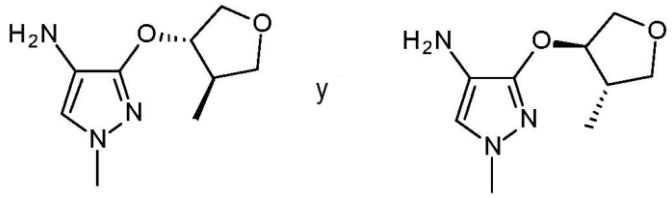
Compuesto intermedio 5: N-(1-metil-3-(((3S,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida y N-(1-metil-3-(((3R,4S)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida (mezcla racémica)

Etapa 1 : Preparación de la mezcla racémica de 1-metil-3-(((3S,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-4-nitro-1H-pirazol y 1-metil-3-(((3R,4S)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-4-nitro-1H-pirazol



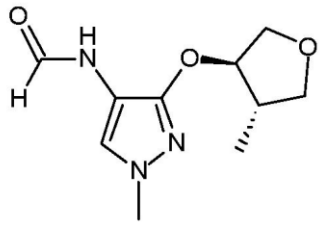
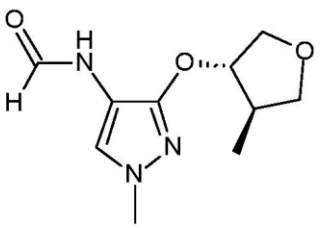
Se añadieron 1.54 g (1.3 eq) de trans-4-metiltetrahidrofuran-3-ol (disponible comercialmente) y 7.34 g (2 eq) de carbonato de cesio a una solución de 2 g (1 eq) de 1-metil-3,4-dinitro-1H-pirazol (disponible comercialmente) en 40 ml de acetonitrilo. La mezcla se calentó a 80°C durante 4 horas, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió sobre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptano del 10 al 50%, para dar 1.1 g de una mezcla racémica de 1-metil-3-(((3S,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-4-nitro-1H-pirazol y 1-metil-3-(((3R,4S)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-4-nitro-1H-pirazol. MS (método A) m/z 228 [M+1]+; t=1.68 min.

Etapa 2: Preparación de una mezcla racémica de 1-metil-3-(((3S,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-amina y 1-metil-3-(((3R,4S)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-amina



En un vial de microondas, una solución de 1.09 g (1 eq) de una mezcla racémica de 1-metil-3-(((3S,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-4-nitro-1H-pirazol y 1-metil-3-(((3R,4S)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-4-nitro-1H-pirazol en 32 ml de metanol se trató con 1.15 g de formiato amónico (7 eq) y 0.326 g de paladio sobre carbón (10%). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 10 minutos. La mezcla se filtró sobre Celite con lavados con metanol y se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en diclorometano y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 904 mg de una mezcla racémica de 1-metil-3-(((3S,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-amina y 1-metil-3-(((3R,4S)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-amina. MS (método A) m/z 198 [M+1]+; t=0.26 min.

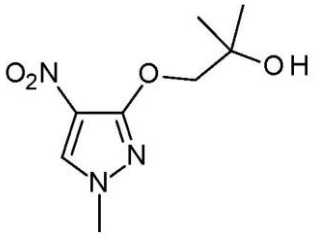
Etapa 3: Preparación de una mezcla racémica de N-(1-metil-3-(((3S,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida y N-(1-metil-3-(((3R,4S)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida

 y 

Una solución de 904 mg (1 eq) de una mezcla racémica de 1-metil-3-(((3S,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-amina y 1-metil-3-(((3R,4S)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-amina en 34 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota a una solución enfriada (0°C) de 1.29 ml de anhídrido acético (3 eq) en 1.07 ml de ácido fórmico (6 eq) que se había mezclado previamente durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 5 minutos, a temperatura ambiente durante 1.5 horas, y después se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 40% de acetona en diclorometano, para dar 810 mg de una mezcla racémica de N-(1-metil-3-(((3S,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida y N-(1-metil-3-(((3R,4S)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida. MS (método B) m/z 226 [M+1]+; t=0.94 min.

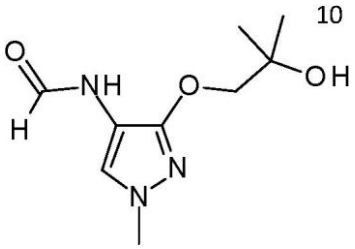
Compuesto intermedio 6: N-(3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-1-metil-1H-pirazol-4-il)formamida

Etapa 1 : Preparación de 2-metil-1-((1-metil-4-nitro-1H-pirazol-3-il)oxi)propan-2-ol



Se añadieron 409 mg (1.3 eq) de 2-metilpropano-1,2-diol y 3.44 g (3 eq) de carbonato de cesio a una solución de 600 mg (1 eq) de 1-metil-3,4-dinitro-1H-pirazol (disponible comercialmente) en 30 ml de acetonitrilo. La mezcla se calentó a 80°C durante 2 horas, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió sobre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en heptano al 50%, para dar 358 mg de 2-metil-1-((1-metil-4-nitro-1H-pirazol-3-il)oxi)propan-2-ol. MS (método A) m/z 216 [M+1]+; t= 1.45 min.

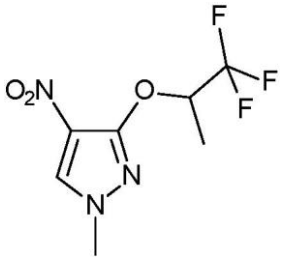
Etapa 2: Preparación de N-(3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-1-metil-1H-pirazol-4-il)formamida



En un vial de microondas, una solución de 115 mg (1 eq) de 2-metil-1-((1-metil-4-nitro-1H-pirazol-3-il)oxi)propan-2-ol en 4 ml de metanol se trató con 98 mg de formiato amónico (2.8 eq) y 57 mg (0.1 eq) de paladio sobre carbón (10%). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 10 minutos. La mezcla se filtró sobre Celite con lavados con metanol y se concentró a presión reducida. El material bruto disuelto en 2 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota a una solución enfriada (0°C) de 204 µl de anhídrido acético (4 eq) en 373 µl de ácido fórmico (18 eq) que se había mezclado previamente durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 1 hora y después se concentró al vacío. El residuo se usó en la siguiente etapa sin más purificación. MS (método A) m/z 214 [M+1]+; t=1.1 min.

Compuesto intermedio 7: N-(1-metil-3-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida

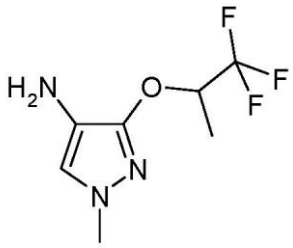
Etapa 1 : Preparación de 1-metil-4-nitro-3-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)-1H-pirazol (racémico)



Se añadieron 819 mg (1.3 eq) de 1,1,1-trifluoropropan-2-ol racémico y 3.67 g (2 eq) de carbonato de cesio a una solución de 1 g (1 eq) de 1-metil-3,4-dinitro-1H-pirazol (disponible comercialmente) en 20 ml de acetonitrilo. La mezcla se calentó a 65°C durante 2 horas, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió sobre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptano del 20 al 50%, para dar 1.25 g de 1-metil-4-nitro-3-((1,1,1-

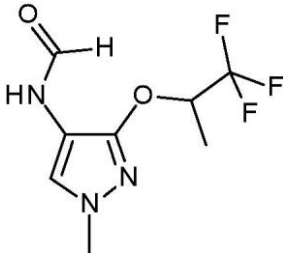
trifluoropropan-2-il)oxi)-1H-pirazol racémico. MS (método A) m/z 240 [M+1]+; t= 1.48 min.

Etapa 2: Preparación de 1-metil-3-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)-1H-pirazol-4-amina (racémico)



En un vial de microondas, una solución de 1.2 g (1 eq) de a 1-metil-4-nitro-3-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)-1H-pirazol en 15 ml de metanol se trató con 904 mg de formiato amónico (2.8 eq) y 0.267 g (0.05 eq) de paladio sobre carbón (10%). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 10 minutos. La mezcla se filtró sobre Celite con lavados con metanol y se concentró a presión reducida. El material bruto se llevó a la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 3: Preparación de N-(1-metil-3-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida (racémico)



Una solución de 1050 mg (1 eq) de 1-metil-3-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)-1H-pirazol-4-amina racémica en 7 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota a una solución enfriada (0°C) de 1.9 ml de anhídrido acético (4 eq) en 3.87 ml de ácido fórmico (18 eq) que se había mezclado previamente durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 5 minutos, a temperatura ambiente durante 1.5 horas, después se concentró al vacío para dar 895 mg de N-(1-metil-3-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida racémica. MS (método A) m/z 238 [M+1]+; t= 1.61 min.

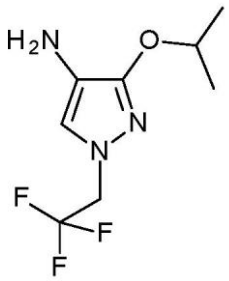
Compuesto intermedio 8: N-(3-isopropoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)formamida

Etapa 1: Preparación de 3-isopropoxi-4-nitro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol



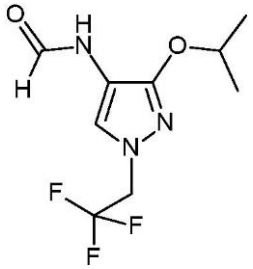
Se añadieron 3.35 g (1.5 eq) de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo y 2.45 g (3 eq) de carbonato potásico a una solución de 1 g (1 eq) de 3-isopropoxi-4-nitro-1H-pirazol (disponible comercialmente) en 16 ml de dimetilformamida. La mezcla se calentó a 80°C durante 1.5 horas, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió sobre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptano del 20 al 50%, para dar 1.22 g de 3-isopropoxi-4-nitro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol. MS (método B) m/z 254 [M+1]+; t=1.59 min.

Etapa 2: Preparación de 3-isopropoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-amina



En un vial de microondas, una solución de 885 mg (1 eq) de 3-isopropoxi-4-nitro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol en 17 ml de metanol se trató con 630 mg de formiato amónico (2.8 eq) y 186 mg (0.05 eq) de paladio sobre carbón (10%). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 10 minutos. La mezcla se filtró sobre Celite con lavados con metanol y se concentró a presión reducida. El material bruto se llevó a la siguiente etapa sin más purificación.

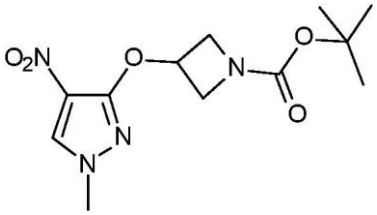
Etapa 3: Preparación de N-(3-isopropoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)formamida



Una solución de 780 mg (1 eq) de 3-isopropoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-amina en 5 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota a una solución enfriada (0°C) de 1.33 ml de anhídrido acético (4 eq) en 2.7 ml de ácido fórmico (18 eq) que se había mezclado previamente durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 5 minutos, a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con 18% de acetato de etilo/2% de NH_3 en MeOH 7 N/80% de heptano a 45% de acetato de etilo/5% de NH_3 en MeOH 7 N/50% de heptano, para dar 730 mg de N-(3-isopropoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)formamida. MS (método A) m/z 252 [M+1]+; t=1.94 min.

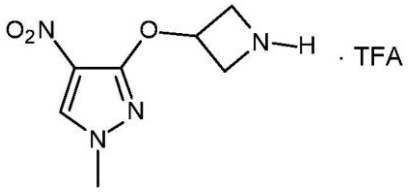
Compuesto intermedio 9: N-(3-((1-acetilazetidin-3-il)oxi)-1-metil-1H-pirazol-4-il)formamida

Etapa 1: Preparación de 3-((1-metil-4-nitro-1H-pirazol-3-il)oxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo



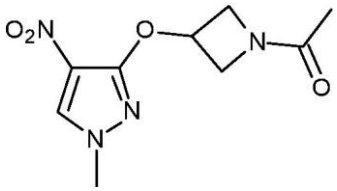
Se añadieron 13.71 g (1.1 eq) de 3-yodoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo y 12.17 g (2 eq) de carbonato potásico a una solución de 6.3 g (1 eq) de 1-metil-4-nitro-1H-pirazol-3-ol (disponible comercialmente) en 125 ml de dimetilformamida. La mezcla se calentó a 90°C durante 30 horas, después a temperatura ambiente durante 70 horas, y después se vertió sobre acetato de etilo (100 ml) y agua (10 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 10 a 60% de acetato de etilo en heptano, para dar 8 g de 3-((1-metil-4-nitro-1H-pirazol-3-il)oxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo. MS (método A) m/z 243 [M-tBu]+; t=1.87 min.

Etapa 2: Preparación de 3-(azetidin-3-iloxi)-1-metil-4-nitro-1H-pirazol (sal de TFA)



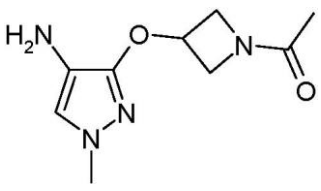
Se añadieron 32 ml de ácido trifluoroacético a una solución de 8 g (1 eq) de 3-((1-metil-4-nitro-1H-pirazol-3-il)oxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo en 160 ml de diclorometano a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas y se enfrió a 0°C. Se añadieron lentamente 10 ml de MeOH y después 150 ml de NH_3 en MeOH 7 N a la mezcla de reacción. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano/ MeOH/solución de amoniaco en metanol 7 N de la relación (95/4.5/0.5) a (80/18/2) para dar 9.9 g de 3-(azetidin-3-iloxi)-1-metil-4-nitro-1H-pirazol (sal de TFA). MS (método A) m/z 199 [M+1]+; t=0.26 min.

Etapa 3: Preparación de 1-(3-((1-metil-4-nitro-1H-pirazol-3-il)oxi)azetidin-1-il)etan-1-ona



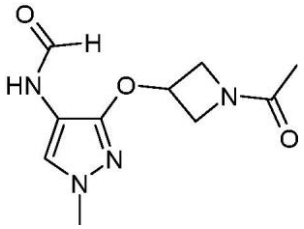
Se añadieron 13.4 ml (10 eq) de trietilamina a una solución de 3 g (1 eq) de 3-(azetidin-3-iloxi)-1-metil-4-nitro-1H-pirazol (sal de TFA) en 100 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadieron gota a gota 1.4 ml (2 eq) de cloruro de acetilo. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 5 minutos, después 1 hora a temperatura ambiente, y después se vertió sobre acetato de etilo (100 ml) y agua (10 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 10 a 50% de acetona en diclorometano, para dar 1.34 g de 1-(3-((1-metil-4-nitro-1H-pirazol-3-il)oxi)azetidin-1-il)etan-1-ona. MS (método A) m/z 241 [M+1]+; t=1.22 min.

Etapa 4: Preparación de 1-(3-((4-amino-1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi)azetidin-1-il)etan-1-ona



En un vial de microondas, una solución de 1.34 g (1 eq) de 1-(3-((1-metil-4-nitro-1H-pirazol-3-il)oxi)azetidin-1-il)etan-1-ona en 32 ml de metanol se trató con 2.18 g de formiato amónico (6 eq) y 403 mg (0.07 eq) de paladio sobre carbón (10%). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 10 minutos. La mezcla se filtró sobre Celite con lavados con metanol y se concentró a presión reducida. El material bruto se llevó a la siguiente etapa sin más purificación.

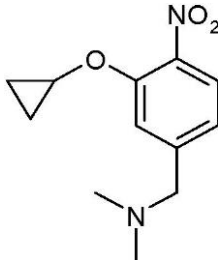
Etapa 5: Preparación de N-(3-((1-acetilazetidin-3-il)oxi)-1-metil-1H-pirazol-4-il)formamida



Una solución de 1.29 g (1 eq) de 1-(3-((4-amino-1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi)azetidin-1-il)etan-1-ona en 20 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota a una solución enfriada (0°C) de 2.32 ml de anhídrido acético (4 eq) en 1.88 ml de ácido fórmico (8 eq) que se había mezclado previamente durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron 15 ml de tetrahidrofurano y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 35 minutos. El residuo se concentró al vacío y el residuo se trituró en una mezcla de diclorometano y éter diisopropílico. El sólido se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida para dar 1.08 g de N-(3-((1-acetilazetidin-3-il)oxi)-1-metil-1H-pirazol-4-il)formamida. MS (método A) m/z 239 [M+1]+; t=0.87 min.

Compuesto intermedio 10: N-(2-ciclopropoxi-4-((dimetilamino)metil)fenil)formamida

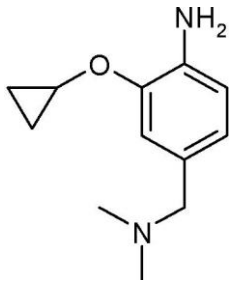
Etapa 1 : Preparación de 1-(3-ciclopropoxi-4-nitrofenil)-N,N-dimetilmetanamina



Una solución de 1 g (1 eq) de 3-ciclopropoxi-4-nitrobenzaldehído, 4.6 ml de ácido acético y 2.41 ml de una solución de dimetilamina en tetrahidrofurano 2 N en 23 ml de diclorometano se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadieron 2.05 g (2 eq) de triacetoxiborohidrato sódico y la mezcla de reacción se agitó a temperatura

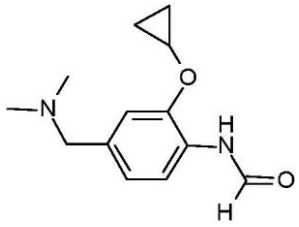
ambiente durante 70 horas. Se añadieron 40 ml de diclorometano y 40 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico y se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano/acetato de etilo/NH_3 en MeOH 7 N (80/18/2) para dar 471 mg de 1-(3-ciclopropoxi-4-nitrofenil)-N,N-dimetilmetanamina. MS (método A) m/z 237 [M+1]+; t=0.72 min.

Etapa 2: Preparación de 2-ciclopropoxi-4-((dimetilamino)metil)anilina



En un vial de microondas, una solución de 471 mg (1 eq) de 1-(3-ciclopropoxi-4-nitrofenil)-N,N-dimetilmetanamina en 12 ml de metanol se trató con 363 mg de formiato amónico (2.8 eq) y 212 mg (0.1 eq) de paladio sobre carbón (10%). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 15 minutos. La mezcla se filtró sobre Celite con lavados con metanol y se concentró a presión reducida. El material bruto se trituró en éter diisopropílico y el filtrado se evaporó para dar 337 mg de 2-ciclopropoxi-4-((dimetilamino)metil)anilina. El material bruto se llevó a la siguiente etapa sin más purificación.

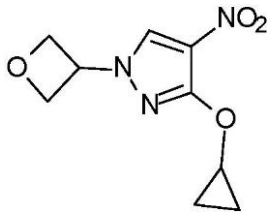
Etapa 3: Preparación de N-(2-ciclopropoxi-4-((dimetilamino)metil)fenil)formamida



Una solución de 337 mg (1 eq) de 2-ciclopropoxi-4-((dimetilamino)metil)anilina en 10 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota a una solución enfriada (0°C) de 468 µl de anhídrido acético (3 eq) en 779 µl de ácido fórmico (12 eq) que se había mezclado previamente durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El residuo se concentró al vacío para dar 337 mg de N-(2-ciclopropoxi-4-((dimetilamino)metil)fenil)formamida. MS (método A) m/z 235 [M+1]+; t= 0.36 min.

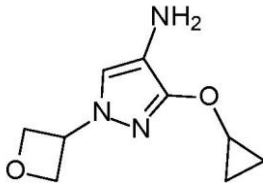
Compuesto intermedio 11 : N-(3-ciclopropoxi-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)formamida

Etapa 1 : Preparación de 3-ciclopropoxi-4-nitro-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol



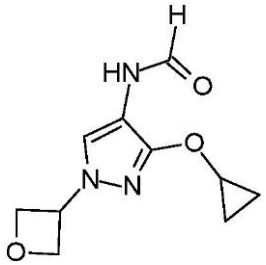
Se añadieron 653 mg (1.2 eq) de 3-yodooxetano y 817 mg (2 eq) de carbonato potásico a una solución de 0.5 g (1 eq) de 3-ciclopropoxi-4-nitro-1H-pirazol (compuesto intermedio 15, etapa 2) en 20 ml de 1-metil-2-pirrolidinona. La mezcla se calentó a 80°C durante 24 horas, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió sobre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptano del 20 al 50%, para dar 296 mg de 3-ciclopropoxi-4-nitro-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol. MS (método A) m/z 226 [M+1]+; t=1.68 min.

Etapa 2: Preparación de 3-ciclopropoxi-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-amina



En un vial de microondas, una solución de 296 mg (1 eq) de 3-ciclopropoxi-4-nitro-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol en 9 ml de metanol se trató con 240 mg de formiato amónico (2.8 eq) y 140 mg (0.1 eq) de paladio sobre carbón (10%). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 10 minutos. La mezcla se filtró sobre Celite con lavados con metanol y se concentró a presión reducida. El material bruto se llevó a la siguiente etapa sin más purificación.

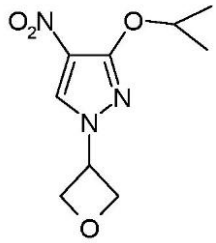
Etapa 3: Preparación de N-(3-ciclopropoxi-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)formamida



Una solución de 250 mg (1 eq) de 3-ciclopropoxi-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-amina en 5 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota a una solución enfriada (0°C) de 484 µl de anhídrido acético (4 eq) en 884 µl de ácido fórmico (18 eq) que se había mezclado previamente durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. El residuo se concentró al vacío para dar 200 mg de N-(3-ciclopropoxi-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)formamida. MS (método A) m/z 224 [M+1]+; t= 1.17 min.

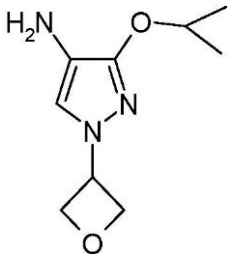
Compuesto intermedio 12: N-(3-isopropoxi-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)formamida

Etapa 1 : Preparación de 3-isopropoxi-4-nitro-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol



Se añadieron 653 mg (1.2 eq) de 3-yodooxetano y 817 mg (2 eq) de carbonato potásico a una solución de 0.5 g (1 eq) de 3-isopropoxi-4-nitro-1H-pirazol (disponible comercialmente) en 20 ml de 1-metil-2-pirrolidinona. La mezcla se calentó a 80°C durante 24 horas, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió sobre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptano del 20 al 50%, para dar 564 mg de 3-isopropoxi-4-nitro-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol. MS (método A) m/z 228 [M+1]+; t=1.86 min.

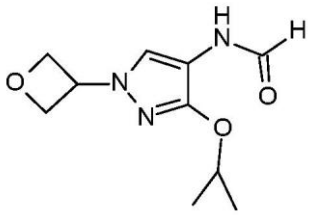
Etapa 2: Preparación de 3-isopropoxi-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-amina



En un vial de microondas, una solución de 150 mg (1 eq) de 3-isopropoxi-4-nitro-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol en 4 ml de metanol se trató con 120 mg de formiato amónico (2.8 eq) y 71 mg (0.1 eq) de paladio sobre carbón (10%). La mezcla de reacción se

calentó a 70°C durante 10 minutos. La mezcla se filtró sobre Celite con lavados con metanol y se concentró a presión reducida. El material bruto se llevó a la siguiente etapa sin más purificación.

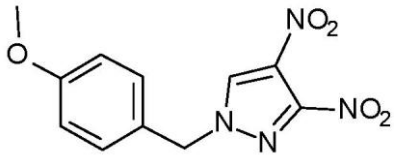
Etapa 3: Preparación de N-(3-isopropoxi-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)formamida



Una solución de 130 mg (1 eq) de 3-isopropoxi-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-amina en 3 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota a una solución enfriada (0°C) de 249 µl de anhídrido acético (4 eq) en 455 µl de ácido fórmico (18 eq) que se había mezclado previamente durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. El residuo se concentró al vacío para dar 200 mg de N-(3-isopropoxi-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)formamida. MS (método A) m/z 226 [M+1]+; t=1.36 min.

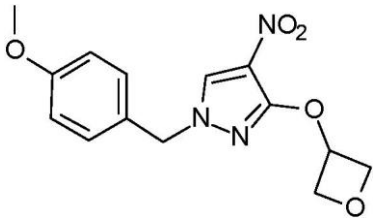
Compuesto intermedio 13: N-(1-((metilsulfonil)metil)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)formamida

Etapa 1: Preparación de 1-(4-metoxibencil)-3,4-dinitro-1H-pirazol



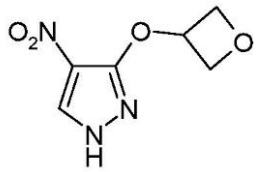
Se añadieron 11.77 g (1.2 eq) de cloruro de 4-metoxibencilo, 27.15 g de yoduro de tetrabutilamonio y 36.02 g (1.8 eq) de carbonato de cesio a una solución de 10 g (1 eq) de 3,4-dinitro-1H-pirazol en 50 ml de dimetilformamida. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos y se vertió sobre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptano del 10 al 50%, para dar 15.25 g de 1-(4-metoxibencil)-3,4-dinitro-1H-pirazol. MS (método A) m/z 277 [M-1]; t=1.61 min.

Etapa 2: Preparación de 1-(4-metoxibencil)-4-nitro-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol



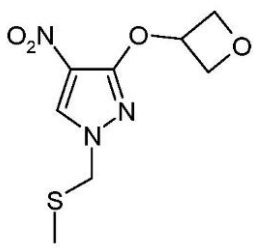
Se añadieron 2.16 g (1.25 eq) de oxetan-3-ol y 15.24 g (2 eq) de carbonato de cesio a una solución de 6.5 g (1 eq) de 1-(4-metoxibencil)-3,4-dinitro-1H-pirazol en 80 ml de acetonitrilo. La mezcla se calentó a 80°C durante 3 horas, después se dejó enfriar a temperatura ambiente, y después se vertió sobre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron al vacío. El residuo se trituró en éter diisopropílico para dar 7.1 g de 1-(4-metoxibencil)-4-nitro-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol. MS (método A) m/z 306 [M+1]+; t=2.16 min.

Etapa 3: Preparación de 4-nitro-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol



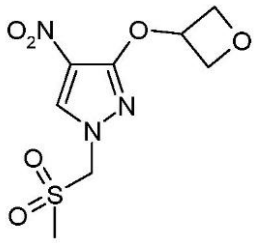
Se añadieron 32.33 g (2.5 eq) de nitrato amónico cérico a una solución de 7.1 g (1 eq) de 1-(4-metoxibencil)-4-nitro-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol en 170 ml de acetonitrilo y 170 ml de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron otros 4.5 g de nitrato amónico cérico y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y se vertió sobre 85 ml de acetato de etilo y 85 ml de una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico. La capa acuosa se separó y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron al vacío. El residuo se trituró en éter dietílico y el precipitado se filtró para dar 2.38 g de 4-nitro-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol. MS (método A) m/z 186 [M+1]+; t=0.90 min.

Etapa 4: Preparación de 1-((metiltio)metil)-4-nitro-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol



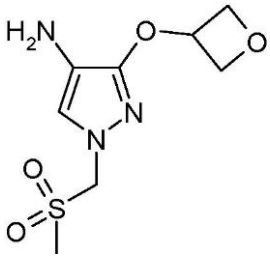
Se añadieron 937 µl (1.4 eq) de (clorometil)(metil)sulfano y 2.24 g (2 eq) de carbonato potásico a una solución de 1.5 g (1 eq) de 4-nitro-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol en 50 ml de dimetilformamida. La mezcla se calentó a 80°C durante 2.5 horas, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió sobre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptano del 20 al 50%, para dar 935 mg de 1-((metiltio)metil)-4-nitro-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol. MS (método A) m/z 246 [M+1]+; t= 1.15 min.

Etapa 5: Preparación de 1-((metilsulfonil)metil)-4-nitro-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol



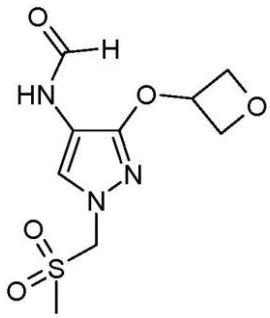
Se añadieron 2.55 g (77% de pureza - 3 eq) de ácido 3-cloroperoxibenzoico a una solución de 931 mg (1 eq) de 1-((metiltio)metil)-4-nitro-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol en 40 ml de diclorometano a 0°C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y después se inactivó con 50 ml de DCM y 20 ml de una solución acuosa de tiosulfato sódico al 10%. La mezcla se agitó durante 15 minutos. La capa orgánica se lavó sucesivamente con 50 ml de solución acuosa saturada de carbonato sódico, 50 ml de agua y 50 ml de salmuera, después se secó sobre sulfato magnésico y se concentró a presión reducida. El precipitado formado en la interfase de la capa acuosa y orgánica se filtró y se secó al vacío para dar 255 mg de 1-((metilsulfonil)metil)-4-nitro-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol. El residuo procedente de la evaporación de la capa orgánica se purificó en sílice, eluyendo con heptano acetato de etilo/NH_3 en MeOH 7 N (80/18/2) para dar 291 mg de 1-((metilsulfonil)metil)-4-nitro-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol. MS (método B) m/z 278 [M+1]+; t=0.85 min.

Etapa 6: Preparación de 1-((metilsulfonil)metil)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-amina



Una solución de 546 mg (1 eq) de 1-((metilsulfonil)metil)-4-nitro-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol en 50 ml de metanol se trató con 0.42 g de paladio sobre carbón (10%) a 4 bar de hidrógeno durante 1 hora. La mezcla se filtró con lavados con metanol y se concentró a presión reducida para dar 450 mg de 1-((metilsulfonil)metil)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-amina. MS (método A) m/z 248 [M+1]+; t=0.24 min.

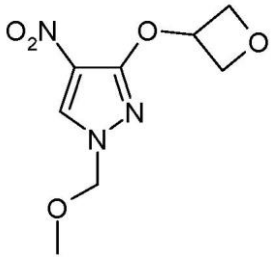
Etapa 7: Preparación de N-(1-((metilsulfonil)metil)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)formamida



Una solución de 486 mg (1 eq) de 1-((metilsulfonil)metil)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-amina en 3 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota a una solución enfriada (0°C) de 742 µl de anhídrido acético (4 eq) en 1.36 ml de ácido fórmico (18 eq) que se había mezclado previamente durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El residuo se concentró al vacío y se purificó en sílice, eluyendo con heptano/acetato de etilo/NH_3 en MeOH 7 N (50/45/5) para dar 450 mg de N-(1-((metilsulfonil)metil)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)formamida. MS (método A) m/z 276 [M+1]+; t=0.52 min.

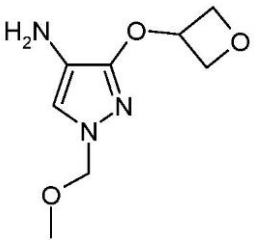
Compuesto intermedio 14: N-(1-(metoximetil)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)formamida

Etapa 1 : Preparación de 1-(metoximetil)-4-nitro-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol



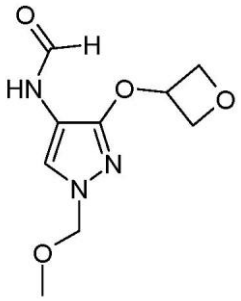
Se añadieron 121 mg (1.4 eq) de hidruro sódico (60% de pureza) a una solución de 400 mg (1 eq) de 4-nitro-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol (compuesto intermedio 13, etapa 3) en 12 ml de tetrahidrofurano a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos y 15 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadieron 244 mg (1.4 eq) de cloro(metoxi)metano. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y se vertió lentamente sobre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptano del 20 al 50%, para dar 373 mg de 1-(metoximetil)-4-nitro-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol. MS (método A) m/z 230 [M+1]+; t=1.34 min.

Etapa 2: Preparación de 1-(metoximetil)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-amina



En un vial de microondas, una solución de 453 mg (1 eq) de 1-(metoximetil)-4-nitro-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol en 15 ml de metanol se trató con 356 mg de formiato amónico (2.8 eq) y 210 mg (0.05 eq) de paladio sobre carbón (10%). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 10 minutos. La mezcla se filtró sobre Celite con lavados con metanol y se concentró a presión reducida. El material bruto se llevó a la siguiente etapa sin más purificación.

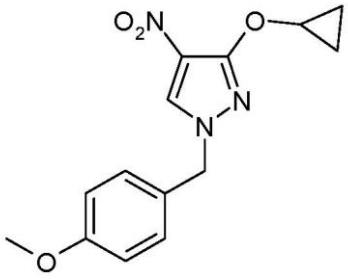
Etapa 3: Preparación de N-(1-(metoximetil)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)formamida



Una solución de 393 mg (1 eq) de 1-(metoximetil)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-amina en 3 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota a una solución enfriada (0°C) de 745 µl de anhídrido acético (4 eq) en 1.36 ml de ácido fórmico (18 eq) que se había mezclado previamente durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. El residuo se concentró al vacío y se purificó en sílice, eluyendo con heptano/acetato de etilo/NH_3 en MeOH 7 N (50/45/5) para dar 312 mg de N-(1-(metoximetil)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)formamida. MS (método A) m/z 228 [M+1]+; t=0.74 min.

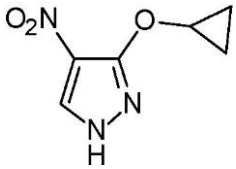
Compuesto intermedio 15: N-(3-ciclopropoxi-1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-ilo)

Etapa 1 : Preparación de 4-ciclopropoxi-1-(4-metoxibencil)-3-nitro-1H-pirazol



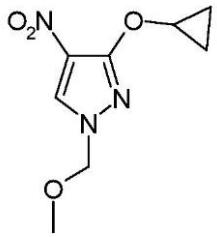
Se añadieron 2.51 g (1.5 eq) de ciclopropanol y 19.2 g (2 eq) de carbonato de cesio a una solución de 8 g (1 eq) de 1-(4-metoxibencil)-3,4-dinitro-1H-pirazol (Compuesto intermedio 13, etapa 1) en 100 ml de acetonitrilo. La mezcla se calentó a 50°C durante 3 horas, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió sobre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptano del 20 al 50%, para dar 5.1 g de 4-ciclopropoxi-1-(4-metoxibencil)-3-nitro-1H-pirazol como un aceite amarillo. MS (método A) m/z 290 [M+1]+; t=1.59 min.

Etapa 2: Preparación de 3-ciclopropoxi-4-nitro-1H-pirazol



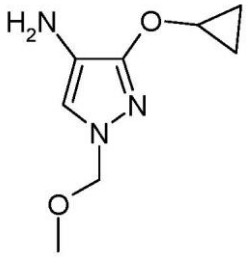
Se añadieron 18.35 g (2.5 eq) de nitrato amónico cérico a una solución de 5.1 g (1 eq) de 4-ciclopropoxi-1-(4-metoxibencil)-3-nitro-1H-pirazol en 100 ml de acetonitrilo y 100 ml de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron otros 4 g de nitrato amónico cérico y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y se vertió sobre 85 ml de acetato de etilo y 85 ml de una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico. La capa acuosa se separó y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con metanol en diclorometano al 5% para dar 2.5 g de 3-ciclopropoxi-4-nitro-1H-pirazol. MS (método A) m/z 170 [M+1]+; t=1.3 min.

Etapa 3: Preparación de 3-ciclopropoxi-1-(metoximetil)-4-nitro-1H-pirazol



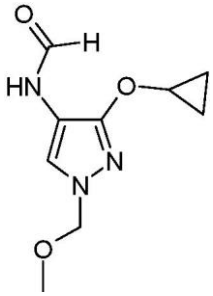
Se añadieron 667 mg (1.4 eq) de cloro(metoxi)metano a una solución de 1 g (1 eq) de 3-ciclopropoxi-4-nitro-1H-pirazol en 30 ml de acetonitrilo y 1.65 g (2 eq) de carbonato potásico a 0°C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 1.5 hora y se vertió sobre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptano del 20 al 50%, para dar 815 mg de 3-ciclopropoxi-1-(metoximetil)-4-nitro-1H-pirazol. MS (método B), m/z 170 [M+1]+; t= 1.18 min.

Etapa 4: Preparación de 3-ciclopropoxi-1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-amina



En un vial de microondas, una solución de 815 mg (1 eq) de 3-ciclopropoxi-1-(metoximetil)-4-nitro-1H-pirazol en 10 ml de metanol se trató con 689 mg de formiato amónico (2.8 eq) y 204 mg (0.05 eq) de paladio sobre carbón (10%). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 10 minutos. La mezcla se filtró sobre Celite con lavados con metanol y se concentró a presión reducida. El material bruto se llevó a la siguiente etapa sin más purificación.

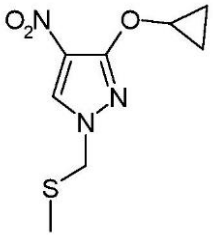
Etapa 5: Preparación de N-(3-ciclopropoxi-1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)formamida



Una solución de 700 mg (1 eq) de 3-ciclopropoxi-1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-amina en 7 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota a una solución de 1.45 ml de anhídrido acético (4 eq) en 1.31 ml de ácido fórmico (18 eq) que se había mezclado previamente durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. El residuo se concentró al vacío y se purificó en gel de sílice eluyendo con diclorometano, después metanol en diclorometano al 2% para dar 620 mg de N-(3-ciclopropoxi-1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)formamida. MS(método B) m/z 212 [M+1]+; t=0.86 min.

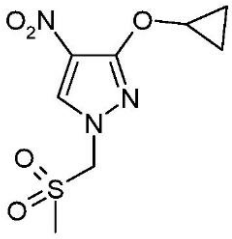
Compuesto intermedio 16: N-(3-ciclopropoxi-1-((metilsulfonil)metil)-1H-pirazol-4-il)formamida

Etapa 1 : Preparación de 3-ciclopropoxi-1-((metiltio)metil)-4-nitro-1H-pirazol



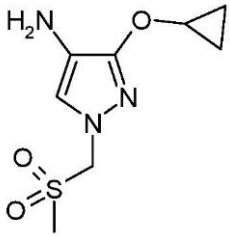
Se añadieron 820 µl (1.4 eq) de (clorometil)(metil)sulfano y 1.96 g (2 eq) de carbonato potásico a una solución de 1.2 g (1 eq) de 3-ciclopropoxi-4-nitro-1H-pirazol (compuesto intermedio 15, etapa 2) en 45 ml de dimetilformamida. La mezcla se calentó a 50°C durante 2 horas, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió sobre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en heptano al 20%, para dar 800 mg de 3-ciclopropoxi-1-((metiltio)metil)-4-nitro-1H-pirazol.

Etapa 2: Preparación de 3-ciclopropoxi-1-((metilsulfonil)metil)-4-nitro-1H-pirazol



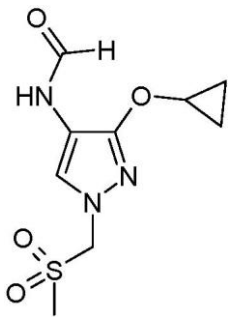
Se añadieron 2.50 g (70% de pureza - 3 eq) de ácido 3-cloroperoxibenzoico a una solución de 800 mg (1 eq) de 3-ciclopropoxi-1-((metiltio)metil)-4-nitro-1H-pirazol en 10 ml de diclorometano. La mezcla se agitó durante 3 horas y después se inactivó con 50 ml de diclorometano y 20 ml de una solución acuosa de tiosulfato sódico-carbonato sódico al 10%. La mezcla se agitó durante 15 minutos. La capa orgánica se lavó sucesivamente con 50 ml de solución acuosa saturada de carbonato sódico, 50 ml de agua y 50 ml de salmuera, después se secó sobre sulfato magnésico y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró en éter diisopropílico y el sólido se filtró y se secó al vacío para dar 830 mg de 3-ciclopropoxi-1-((metilsulfonil)metil)-4-nitro-1H-pirazol. MS (método A) m/z 263 [M+1]+; t=2.36 min

Etapa 3: Preparación de 3-ciclopropoxi-1-((metilsulfonil)metil)-1H-pirazol-4-amina



Una solución de 730 mg (1 eq) de 3-ciclopropoxi-1-((metilsulfonil)metil)-4-nitro-1H-pirazol en 70 ml de metanol se trató con 595 mg de paladio sobre carbón (10%) a 4 bar de hidrógeno durante 1 hora. La mezcla se filtró con lavados con metanol y se concentró a presión reducida para dar 680 mg de 3-ciclopropoxi-1-((metilsulfonil)metil)-1H-pirazol-4-amina. El material bruto se llevó a la siguiente etapa sin más purificación.

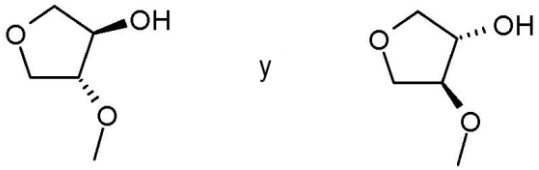
Etapa 4: Preparación de N-(3-ciclopropoxi-1-((metilsulfonil)metil)-1H-pirazol-4-il)formamida



Una solución de 680 mg (1 eq) de 3-ciclopropoxi-1-((metilsulfonil)metil)-1H-pirazol-4-amina en 7 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota a una solución de 1.12 ml de anhídrido acético (4 eq) en 1.01 ml de ácido fórmico (8 eq) que se había mezclado previamente durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El residuo se concentró al vacío y se purificó en sílice, eluyendo con diclorometano, después metanol en diclorometano al 2% para dar 490 mg de N-(3-ciclopropoxi-1-((metilsulfonil)metil)-1H-pirazol-4-il)formamida. MS (método B) m/z 260 [M+1]+; t=0.79 min.

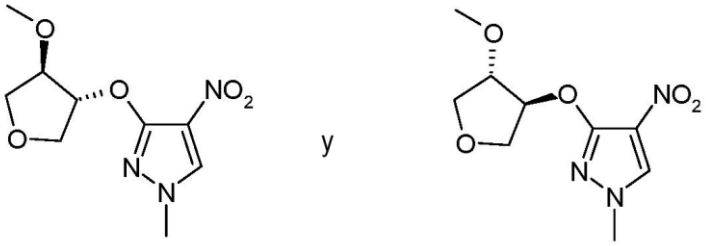
Compuesto intermedio 17: N-(3-(((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-metil-1H-pirazol-4-il)formamida y N-(3-(((3S,4S)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-metil-1H-pirazol-4-il)formamida

Etapa 1 : Preparación de (3S,4S)-4-metoxitetrahidrofuran-3-ol y (3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-ol



Se añadieron gota a gota 929 µl de ácido sulfúrico (0.05 eq) a una solución de 30 g (1 eq) de 3,4-epoxitetrahidrofurano en 450 ml de metanol. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Se añadieron 60 ml de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadieron 150 ml de acetato de etilo y 60 ml de agua. La capa acuosa se separó y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron al vacío para dar 31.47 g de mezcla racémica de (3S,4S)-4-metoxitetrahidrofuran-3-ol y (3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-ol. La capa acuosa se extrajo más con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico y se concentró al vacío para dar otros 4.88 g de una mezcla racémica de (3S,4S)-4-metoxitetrahidrofuran-3-ol y (3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-ol. El material bruto se llevó a la siguiente etapa sin más purificación.

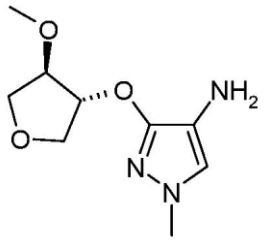
Etapa 2: Preparación de 3-(((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-metil-4-nitro-1H-pirazol y 3-(((3S,4S)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-metil-4-nitro-1H-pirazol



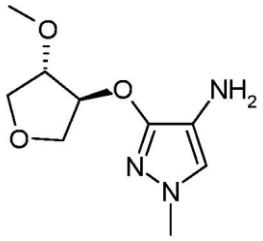
Se añadieron 1.37 g (1.3 eq) de una mezcla racémica de (3S,4S)-4-metoxitetrahidrofuran-3-ol y (3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-ol y 7.58 g (2 eq) de carbonato de cesio a una solución de 2 g (1 eq) de 1-metil-3,4-dinitro-1H-pirazol (disponible comercialmente) en 40 ml de acetonitrilo. La mezcla se calentó a 80°C durante 6 h, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió sobre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en diclorometano del 10 al 20%, para dar 1.4 g de una mezcla racémica de 3-

(((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-metil-4-nitro-1H-pirazol y 3-(((3S,4S)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-metil-4-nitro-1H-pirazol. MS (método B) m/z 244 [M+1]+; t=1.08 min

Etapa 3: Preparación de 3-(((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-metil-1H-pirazol-4-amina y 3-(((3S,4S)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-metil-1H-pirazol-4-amina

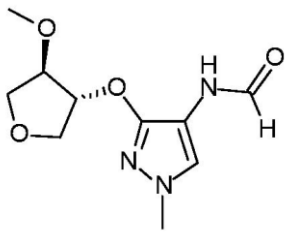


y

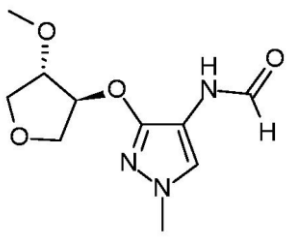


Una solución de 1 g (1 eq) de una mezcla racémica de 3-(((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-metil-4-nitro-1H-pirazol y 3-(((3S,4S)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-metil-4-nitro-1H-pirazol en 32 ml de etanol y 6.6 ml de agua se trató con 1.11 g de cloruro amónico (5 eq). La mezcla de reacción se calentó a 80°C y se añadieron 1.15 g (5 eq) de hierro. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 2 horas, se añadieron 10 ml de etanol y la mezcla se filtró sobre Celite con lavados con etanol. El filtrado se concentró a presión reducida. El material bruto se diluyó con 20 ml de acetato de etilo y 10 ml de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa acuosa se separó y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron al vacío para dar 0.9 g de una mezcla racémica de 3-(((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-metil-1H-pirazol-4-amina y 3-(((3S,4S)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-metil-1H-pirazol-4-amina. MS (método A) m/z 214 [M+1]+

Etapa 4: Preparación de N-(3-(((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-metil-1H-pirazol-4-il)formamida y N-(3-(((3S,4S)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-metil-1H-pirazol-4-il)formamida



y

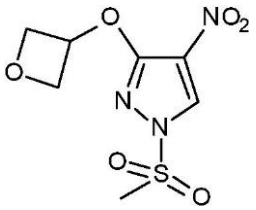


Una solución de 1.3 g (1 eq) de una mezcla racémica de 3-(((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-metil-1H-pirazol-4-amina y 3-(((3S,4S)-4-

metoxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-metil-1H-pirazol-4-amina en 8 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota a una solución enfriada (0°C) de 2.33 ml de anhídrido acético (4 eq) en 2.09 ml de ácido fórmico (8 eq) que se había mezclado previamente durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 minutos. El residuo se concentró al vacío y se purificó en sílice, eluyendo con metanol en diclorometano al 5% para dar 300 mg de una mezcla racémica de N-(3-(((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-metil-1H-pirazol-4-il)formamida y N-(3-(((3S,4S)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-metil-1H-pirazol-4-il)formamida. MS (método B) m/z 242 [M+1]+; t=0.87 min.

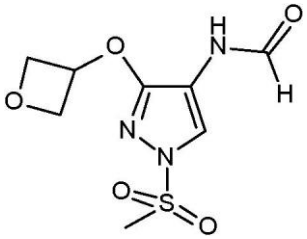
Compuesto intermedio 18: N-(1-(metilsulfonil)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)formamida

Etapa 1 : Preparación de 1-(metilsulfonil)-4-nitro-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol



Se añadieron 502 µl (1.5 eq) de cloruro metanosulfonilo a una solución de 0.8 g (1 eq) de 4-nitro-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol (compuesto intermedio 13, etapa 3) en 40 ml de diclorometano y 1.21 ml de trietilamina (2 eq) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se vertió sobre 20 ml de una solución acuosa saturada de cloruro amónico. La capa acuosa se separó y se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en diclorometano al 5%, para dar 600 mg de 1-(metilsulfonil)-4-nitro-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol. MS (método B) m/z 264 [M+1]+; t=2.21 min.

Etapa 2: Preparación de N-(1-(metilsulfonil)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)formamida



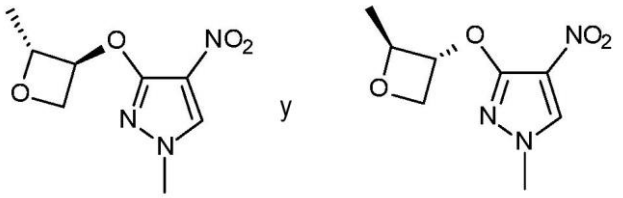
Se añadieron 610 mg de cloruro amónico (5 eq) y 600 mg de hierro (5 eq) a una solución de 0.6 g (1 eq) de 1-(metilsulfonil)-4-nitro-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol en 18 ml

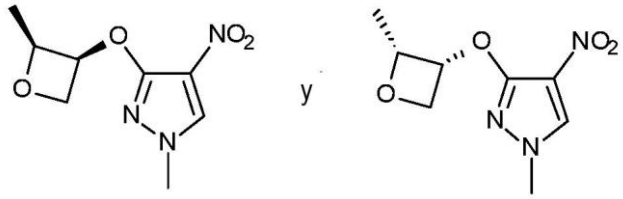
de etanol y 2 ml de agua. La mezcla de reacción se calentó a 80°C con agitación enérgica durante 10 minutos y la mezcla se filtró sobre Celite con lavados con etanol y se concentró a presión reducida. El material bruto se diluyó con 20 ml de acetato de etilo y se lavó con 20 ml de una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La capa orgánicas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron al vacío.

Una solución del residuo en 3 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota a una solución de 1.08 ml de anhídrido acético (5 eq) en 1.55 ml de ácido fórmico (18 eq) que se había mezclado previamente durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró al vacío. El residuo se purificó en sílice, eluyendo con metanol en diclorometano al 5% para dar 250 mg de N-(1-(metilsulfonil)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)formamida. MS (método B) m/z 262 [M+1]+; t= 0.78 min.

Compuesto intermedio 19: N-(1-metil-3-(((2R,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida y N-(1-metil-3-(((2S,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida (*trans* racémico)

Etapa 1 : Preparación de 1-metil-3-(((2R,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-4-nitro-1H-pirazol y 1-metil-3-(((2S,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-4-nitro-1H-pirazol (*trans* racémico) y 1-metil-3-(((2S,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-4-nitro-1H-pirazol y 1-metil-3-(((2R,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-4-nitro-1H-pirazol (*cis* racémico)





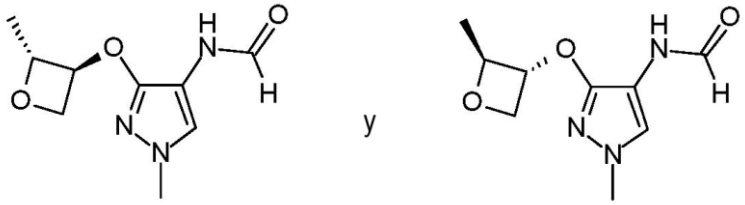
Se añadieron 2.53 g (1.3 eq) de 2-metiloxetan-3-ol y 14.68 g (2 eq) de carbonato de cesio a una solución de 4 g (1 eq) de 1-metil-3,4-dinitro-1H-pirazol (disponible comercialmente) en 100 ml de acetonitrilo. La mezcla se calentó a 65°C durante 3 horas, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió sobre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas

orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptano del 10 al 50%, para dar 2.18 g de una primera mezcla y 1.18 g de una segunda mezcla.

La primera mezcla se caracterizó por RMN como la mezcla *trans* racémica de 1-metil-3-(((2R,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-4-nitro-1H-pirazol y 1-metil-3-(((2S,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-4-nitro-1H-pirazol. MS (método B) m/z 214 [M+1]+; t= 1.05 min (*trans* racémico).

La segunda mezcla se caracterizó por RMN como la mezcla *cis* racémica de 1-metil-3-(((2S,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-4-nitro-1H-pirazol y 1-metil-3-(((2R,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-4-nitro-1H-pirazol. MS (método B) m/z 214 [M+1]+; t= 1.02 min (*cis* racémico).

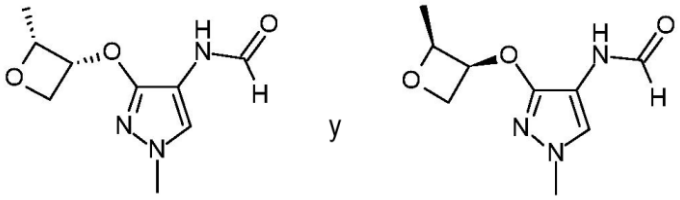
Etapa 2: Preparación de N-(1-metil-3-(((2R,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida y N-(1-metil-3-(((2S,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida (*trans* racémico)



Una solución de 535 mg (1 eq) de una mezcla de 1-metil-3-(((2R,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-4-nitro-1H-pirazol y 1-metil-3-(((2S,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-4-nitro-1H-pirazol (*trans* racémico) en 170 ml de metanol se trató con 0.26 g de paladio sobre carbón (10%) a 2.5 bar de hidrógeno durante 1.5 horas. La mezcla se filtró con lavados con metanol y se concentró a presión reducida. Una solución de 943 µl de anhídrido acético (4 eq) en 1.73 ml de ácido fórmico (18 eq) que se había mezclado previamente durante 30 minutos se añadió gota a gota a una solución del residuo en 12 ml de tetrahidrofurano a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora dejando que la temperatura se calentara a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptano de 0 al 100%, para dar 410 mg de una mezcla de N-(1-metil-3-(((2R,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida y N-(1-metil-3-(((2S,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida (*trans* racémico). MS (método B) m/z 212 [M+1]+; t=0.81 min.

Compuesto intermedio 20:

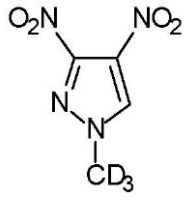
N-(1-metil-3-(((2S,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida y N-(1-metil-3-(((2R,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida (*cis* racémico)



Una solución de 350 mg (1 eq) de una mezcla de 1-metil-3-(((2S,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-4-nitro-1H-pirazol y 1-metil-3-(((2R,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-4-nitro-1H-pirazol (*cis* racémico) preparada en el compuesto intermedio 19, etapa 1, en 40 ml de metanol se trató con 0.1 g de paladio sobre carbón (10%) a 2.5 bar de hidrógeno durante 1 hora. La mezcla se filtró con lavados con metanol y se concentró a presión reducida. Se añadió gota a gota una solución de 619 µl de anhídrido acético (4 eq) en 1.13 ml de ácido fórmico (18 eq) que se había mezclado previamente durante 30 minutos, a una solución del residuo en 10 ml de tetrahidrofurano a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora dejando que la temperatura se calentara a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 100% de acetato de etilo en heptano, para dar 143 mg de una mezcla de N-(1-metil-3-(((2R,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida y N-(1-metil-3-(((2S,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida (*cis* racémico). MS (método B) m/z 212 [M+1]+; t=0.75 min.

Compuesto intermedio 21: N-(1-(metil-d3)-3-(((2S,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida y N-(1-(metil-d3)-3-(((2R,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida (*trans* racémico)

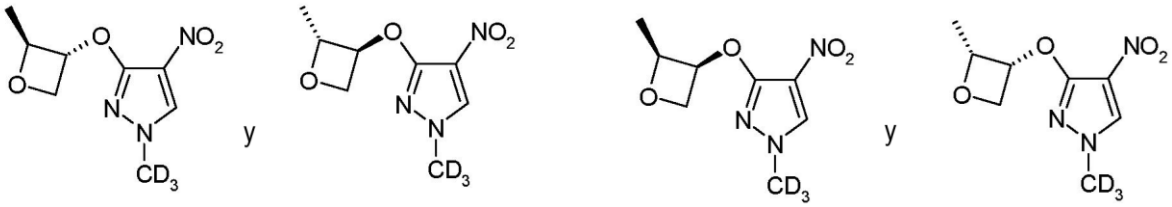
Etapa 1 : Preparación de 1-(metil-d3)-3,4-dinitro-1H-pirazol



Se añadieron 6.42 g (1.4 eq) de yodometano-d3 y 8.83 g (2 eq) de carbonato potásico a una solución de 5 g (1 eq) de 3,4-dinitro-1H-pirazol (disponible comercialmente) en 150 ml de acetonitrilo a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6.5 horas, después se vertió sobre acetato de etilo y agua. La capa

acuosa se separó y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptano del 20 al 50%, para dar 4.8 g de 1-(metil-d3)-3,4-dinitro-1H-pirazol. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ en ppm: 9.1 (s, 1H).

Etapa 2: Preparación de 1-(metil-d3)-3-(((2S,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-4-nitro-1H-pirazol y 1-(metil-d3)-3-(((2R,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-4-nitro-1H-pirazol (*trans* racémico) y 1-(metil-d3)-3-(((2S,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-4-nitro-1H-pirazol y 1-(metil-d3)-3-(((2R,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-4-nitro-1H-pirazol (*cis* racémico)

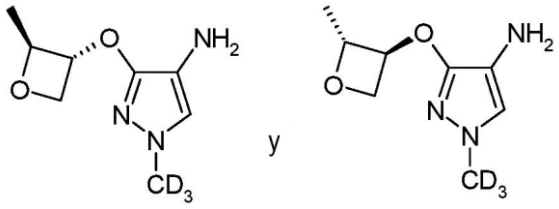


Se añadieron 3.16 g (1.5 eq) de 2-metiloxetan-3-ol y 15.63 g (2 eq) de carbonato de cesio a una solución de 4.2 g (1 eq) de 1-(metil-d3)-3,4-dinitro-1H-pirazol en 115 ml de acetonitrilo. La mezcla se calentó a 65°C durante 7 horas, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió sobre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en heptano al 20%, para dar 2.2 g de una primera mezcla y 1.25 g de una segunda mezcla.

La primera mezcla se caracterizó por RMN como la mezcla *trans* racémica de 1-(metil-d3)-3-(((2S,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-4-nitro-1H-pirazol y 1-(metil-d3)-3-(((2R,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-4-nitro-1H-pirazol MS (método B) m/z 217 [M+1]+; t= 1.05 min.

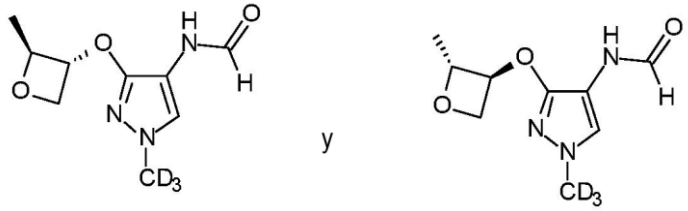
La segunda mezcla se caracterizó por RMN como la mezcla *cis* racémica de 1-(metil-d3)-3-(((2S,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-4-nitro-1H-pirazol y 1-(metil-d3)-3-(((2R,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-4-nitro-1H-pirazol. MS (método B) m/z 217 [M+1]+; t=1.02 min.

Etapa 3: Preparación de 1-(metil-d3)-3-(((2S,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-amina y 1-(metil-d3)-3-(((2R,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-amina (*trans* racémico)



En un vial de microondas, una solución de 2.2 g (1 eq) de 1-(metil-d3)-3-(((2S,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-4-nitro-1H-pirazol y 1-(metil-d3)-3-(((2R,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-4-nitro-1H-pirazol (*trans* racémico) en 40 ml de metanol se trató con 1.83 g (2.8 eq) de formiato amónico y 541 mg de paladio sobre carbón (10%) (0.05 eq). La mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 30 minutos. La mezcla se filtró sobre Celite con lavados con metanol, se concentró a presión reducida para dar 1.9 g de 1-(metil-d3)-3-(((2S,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-amina y 1-(metil-d3)-3-(((2R,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-amina (*trans* racémico). El material bruto se llevó a la siguiente etapa sin más purificación.

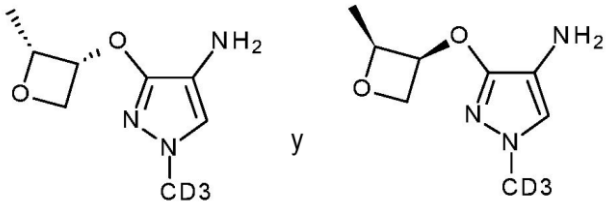
Etapa 4: Preparación de N-(1-(metil-d3)-3-(((2S,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida y N-(1-(metil-d3)-3-(((2R,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida (*trans* racémico)



Una solución de 1.9 g (1 eq) de 1-(metil-d3)-3-(((2S,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-amina y 1-(metil-d3)-3-(((2R,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-amina (*trans* racémico) en 15 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota a una solución enfriada (0°C) de 3.87 ml de anhídrido acético (4 eq) en 3.5 ml de ácido fórmico (8 eq) que se había mezclado previamente durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos después se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con metanol en diclorometano al 2%, para dar 1.7 g de N-(1-(metil-d3)-3-(((2S,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida y N-(1-(metil-d3)-3-(((2R,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida (trans racémico). MS (método B) m/z 215 [M+1]+; t=1.62 min.

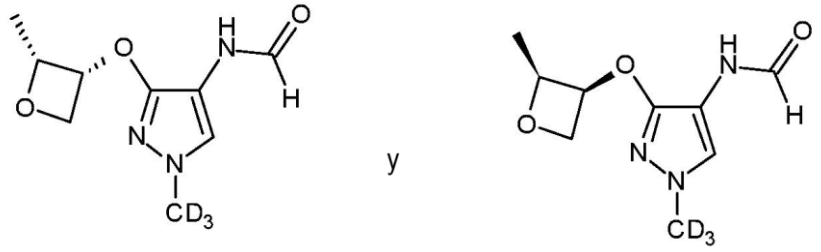
Compuesto intermedio 22: 1-(metil-d3)-3-(((2S,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-amina y 1-(metil-d3)-3-(((2R,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-amina (*cis* racémico)

Etapa 1 : Preparación de 1-(metil-d3)-3-(((2S,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-amina y 1-(metil-d3)-3-(((2R,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-amina (*cis* racémico)



En un vial de microondas, una solución de 1.25 g (1 eq) de 1-(metil-d3)-3-(((2S,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-4-nitro-1H-pirazol y 1-(metil-d3)-3-(((2R,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-4-nitro-1H-pirazol (*cis* racémico) (compuesto intermedio 21, etapa 2) en 20 ml de metanol se trató con 1.04 g (2.8 eq) de formiato amónico y 308 mg de paladio sobre carbón (0.05 eq). La mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 30 minutos. La mezcla se filtró sobre Celite con lavados con metanol, se concentró a presión reducida para dar 1 g de 1-(metil-d3)-3-(((2S,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-amina y 1-(metil-d3)-3-(((2R,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-amina (*cis* racémico). El material bruto se llevó a la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 2: Preparación de N-(1-(metil-d3)-3-(((2S,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida y N-(1-(metil-d3)-3-(((2R,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida (*cis* racémico)

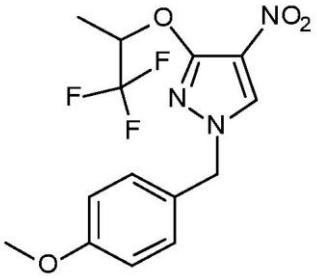


Una solución de 1.08 g (1 eq) de 1-(metil-d3)-3-(((2S,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-amina y 1-(metil-d3)-3-(((2R,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-amina (*cis* racémico) en 7 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota a una solución enfriada (0°C) de 2.2 ml de anhídrido acético (4 eq) en 2 ml de ácido fórmico (8 eq) que se había mezclado previamente durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con metanol en diclorometano al

2%, para dar 0.95 g de N-(1-(metil-d3)-3-(((2S,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida y N-(1-(metil-d3)-3-(((2R,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida (*cis* racémico) como un sólido beige. MS (método B) m/z 215 [M+1]+; t=1.55 min.

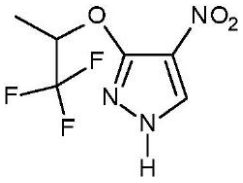
Compuesto intermedio 23: N-[1-(oxetan-3-il)-3-[(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]pirazol-4-il]formamida (racémico)

Etapa 1 : Preparación de 1-[(4-metoxifenil)metil]-4-nitro-3-[2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]pirazol (racémico)



Se añadieron 0.66 g (1.05 eq) de 1,1,1-trifluoro-2-propanol racémico y 3.55 g (2 eq) de carbonato de cesio a una solución de 1.5 g (1 eq) de 1-(4-metoxibencil)-3,4-dinitro-1H-pirazol (compuesto intermedio 13, etapa 1) en 15 ml de acetonitrilo. La mezcla se calentó a 80°C durante 4 horas, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió sobre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron al vacío. El residuo se trituró en 10 ml de éter isopropílico, el precipitado se filtró y se secó al vacío para dar 2.0 g de 1-[(4-metoxifenil)metil]-4-nitro-3-[2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]pirazol racémico. MS (método B) m/z 346 [M+1]+; t=1.86 min.

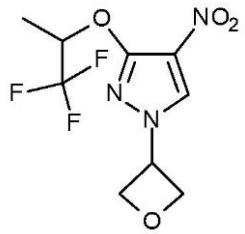
Etapa 2: Preparación de 4-nitro-3-[2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]-1H-pirazol (racémico)



Se añadieron 8.1 g (2.5 eq) de nitrato de amonio y cerio(IV) en 40 ml de agua a una solución de 2 g (1 eq) de 1-[(4-metoxifenil)metil]-4-nitro-3-[2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]pirazol racémico en 40 ml de acetonitrilo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se vertió sobre 20 ml de una solución de tiosulfato sódico 1 M

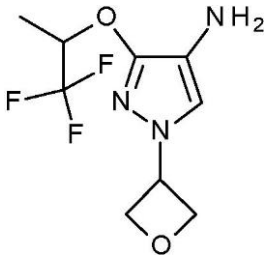
y 20 ml de diclorometano. La capa acuosa se separó y se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se combinaron, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron al vacío. El residuo se trituró en 40 ml de dietil etil éter, el sólido se filtró, se secó al vacío, para dar 1.1 g de 4-nitro-3-[2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]-1H-pirazol racémico. MS (método B) m/z 226 [M+1]+; t=1.39 min.

Etapa 3: Preparación de 4-nitro-1-(oxetan-3-il)-3-[2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]pirazol racémico



Se añadieron 588 µl (1.3 eq) de 3-yodo-oxetano y 1.3 g (2 eq) de carbonato potásico a una solución de 1.1 g (1 eq) de 4-nitro-3-[2, 2, 2-trifluoro-1-metil-etoxi]-1H-pirazol racémico en 16 ml de N,N-dimetilformamida. La mezcla se calentó a 80°C durante 24 horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió sobre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en diclorometano del 0 al 5%, para dar 700 mg de 4-nitro-1-(oxetan-3-il)-3-[2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]pirazol racémico. MS (método B) m/z 282 [M+1]+; t= 1.57 min.

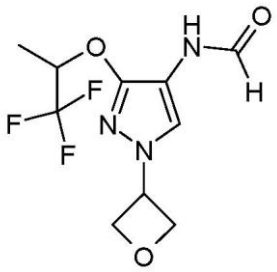
Etapa 4: Preparación de 1-(oxetan-3-il)-3-[2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]pirazol-4-amina racémica



En un vial de microondas, una solución de 450 mg (1 eq) de 4-nitro-1-(oxetan-3-il)-3-[2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]pirazol racémico en 15 ml de metanol se trató con 620 mg (6 eq) de formiato amónico y 170 mg de paladio sobre carbón (10%). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 20 minutos. La mezcla se filtró sobre Celite con

lavados con metanol y se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en diclorometano, el sólido se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 500 mg de 1-(oxetan-3-il)-3-[2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]pirazol-4-amina racémica. El material bruto se llevó a la siguiente etapa sin más purificación.

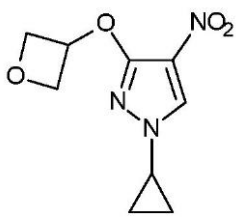
Etapa 5: Preparación de N-[1-(oxetan-3-il)-3-[2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]pirazol-4-il]formamida racémica



Una solución de 500 mg (1 eq) de 1-(oxetan-3-il)-3-[2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]pirazol-4-amina racémica en 3 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota a una solución enfriada (0°C) de 750 µl de anhídrido acético (3 eq) en 700 µl de ácido fórmico (6 eq) que se había mezclado previamente durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos, y a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró al vacío. El residuo se diluyó en acetato de etilo, se vertió sobre una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa acuosa se separó y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol en diclorometano del 0 al 5%, para dar 530 mg de N-[1-(oxetan-3-il)-3-[2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]pirazol-4-il]formamida racémica. MS (método B) m/z 280 [M+1]+; t=1.20 min.

Compuesto intermedio 24: N-(1-ciclopropil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)formamida

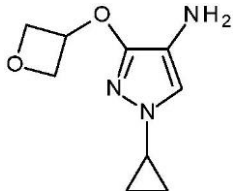
Etapa 1 : Preparación de 1-ciclopropil-4-nitro-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol



Se añadieron 0.59 g (2 eq) de ácido ciclopropilborónico, 0.87 g (1 eq) de 4'-di-terc-butil-2,2'-bipiridina, 0.7 g (2 eq) de carbonato sódico y 0.59 g (1 eq) de acetato de

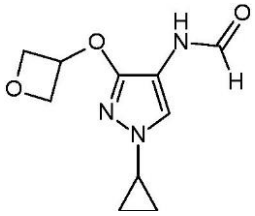
cobre(II) a una solución de 0.6 g (1 eq) de 4-nitro-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol) (compuesto intermedio 13, etapa 3) en 22 ml de 1,2-dicloroetano. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas después se dejó enfriar a temperatura ambiente, se vertió sobre diclorometano y agua y se filtró a través de una almohadilla de Celite. La capa acuosa se separó y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en ciclohexano del 10% al 50%, para dar 0.6 g de 1-ciclopropil-4-nitro-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol. MS (método A) m/z 226 [M+1]+; t=1.69 min.

Etapa 2: Preparación de 1-ciclopropil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-amina



Una solución de 0.6 g (1 eq) de 1-ciclopropil-4-nitro-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol en 15 ml de metanol se trató con 442 mg de formiato amónico (2.8 eq) y 261 mg (0.05 eq) de paladio sobre carbón (10%). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 15 minutos. La mezcla se filtró sobre Celite con lavados con metanol y se concentró a presión reducida para dar 1-ciclopropil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-amina, que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

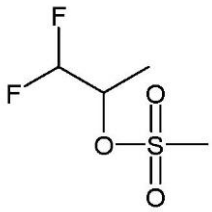
Etapa 3: Preparación de N-(1-ciclopropil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)formamida



Una solución de 478 mg (1 eq) de 1-ciclopropil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-amina en 2 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota a 0°C a una solución de 0.924 ml de anhídrido acético (4 eq) en 1.69 ml de ácido fórmico (18 eq) que se había mezclado previamente durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos y después se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con heptano/acetato de etilo/NH_3 en MeOH 7 N (50/45/5) para dar 390 mg de N-(1-ciclopropil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)formamida. MS (método B) m/z224 [M+1]+; t=1.26 min.

Compuesto intermedio 25: N-[1-[2,2-difluoro-1-metil-etil]-3-(oxetan-3-iloxi)pirazol-4-il]formamida

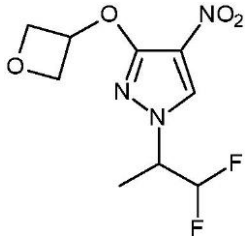
Etapa 1 : Preparación de metanosulfonato de 1,1-difluoropropan-2-ilo (racémico)



Se añadieron 1.5 ml (1.05 eq) de trietilamina a una solución de 1 g (1 eq) de 1,1-difluoropropan-2-ol en 20 ml de diclorometano racémico. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadieron 1.8 g (1 eq) de anhídrido metanosulfónico. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas, después se vertió sobre 50 ml de acetato de etilo y 50 ml de éter dietílico. La capa orgánica se lavó tres veces con 10 ml de agua, después se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para dar 1.5 g de metanosulfonato de 1,1-difluoropropan-2-ilo racémico.

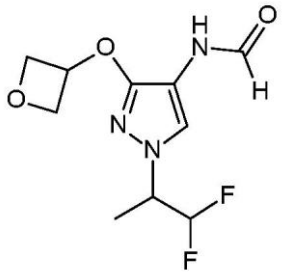
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ en ppm: 1.45 (m, 3H); 2.98 (s, 3H); 4.80 (m, 1H); 5.75 (dt, J=4.5 y 53 Hz, 1H).

Etapa 2: Preparación de 1-[2,2-difluoro-1-metil-etil]-4-nitro-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol (racémico)



Se añadieron 282 mg (1.5 eq) de metanosulfonato de 1,1-difluoropropan-2-ilo racémico y 704 mg de carbonato de cesio a una solución de 200 mg (1 eq) de 4-nitro-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol (compuesto intermedio 13, etapa 3) en 10 ml de acetonitrilo. La mezcla se calentó a 80°C durante 18 horas. La mezcla se filtró sobre decalita, se lavó dos veces con 5 ml de acetonitrilo, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en ciclohexano del 0 al 40%, para dar 100 mg de 1-[2,2-difluoro-1-metil-etil]-4-nitro-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol racémico. MS (método E) m/z 264 [M+1]+; t=1.1 min.

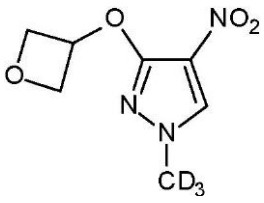
Etapa 3: Preparación de N-[1-[2,2-difluoro-1-metil-etil]-3-(oxetan-3-iloxi)pirazol-4-il]formamida (racémico)



Se añadieron 101 mg de cloruro amónico (5 eq) y 106 mg de hierro (5 eq) a una solución de 100 mg de 1-[2,2-difluoro-1-metil-etil]-4-nitro-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol racémico en 8 ml de etanol y 1.2 ml de agua. La mezcla de reacción se calentó a 80°C con agitación enérgica durante 10 minutos, se filtró sobre Celite con lavados con etanol y se concentró a presión reducida. El material bruto se diluyó con 20 ml de acetato de etilo y se lavó con 20 ml de una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. Se añadió gota a gota una solución del residuo en 3 ml de tetrahidrofurano a una solución de 179 µl de anhídrido acético (5 eq) en 258 µl de ácido fórmico (18 eq) que se había mezclado previamente durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentraron al vacío. El residuo se purificó en sílice, eluyendo con 5% de metanol en diclorometano para dar 60 mg de N-[1-[2,2-difluoro-1-metil-etil]-3-(oxetan-3-iloxi)pirazol-4-il]formamida racémica como un aceite marrón. MS (método E) m/z 262 [M+1]+; t=0.92 min.

Compuesto intermedio 26: N-(1-(metil-d3)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)formamida

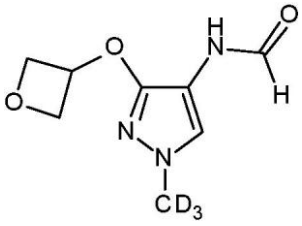
Etapa 1 : Preparación de 1-(metil-d3)-4-nitro-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol



Se añadieron 126 µl (1.5 eq) de yodometano-d3 (disponible comercialmente) y 880 mg de carbonato de cesio a una solución de 250 mg (1 eq) de 4-nitro-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol (compuesto intermedio 13, etapa 3) en 10 ml de N,N-dimetilformamida. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se vertió sobre una mezcla de 20 ml de acetato de etilo y 20 ml de éter dietílico. La capa orgánica se lavó 3 veces

con 10 ml de agua, después se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en ciclohexano del 0 al 80%, para dar 215 mg de 1-(metil-d3)-4-nitro-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol. MS (método B) m/z 280 [M+1]+; t= 1.20 min.

Etapa 2: Preparación de N-(1-(metil-d3)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)formamida

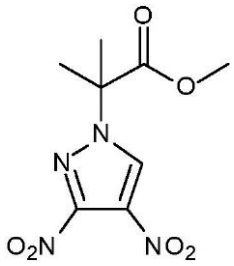


Se añadieron 284 mg de cloruro amónico (5 eq) y 297 mg de hierro (5 eq) a una solución de 215 mg de 1-(metil-d3)-4-nitro-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol en 8 ml de etanol y 1.2 ml de agua. La mezcla de reacción se calentó a 80°C con agitación enérgica durante 10 minutos y la mezcla se filtró sobre Celite con lavados con etanol y se concentró a presión reducida. El material bruto se diluyó con 20 ml de acetato de etilo y se lavó con 20 ml de una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío.

Una solución del residuo en 5 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota a una solución de 503 µl de anhídrido acético (5 eq) en 722 µl de ácido fórmico (18 eq) que se había mezclado previamente durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró al vacío. El residuo se purificó en sílice, eluyendo con metanol en diclorometano al 5% para dar 150 mg de N-(1-(metil-d3)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)formamida. MS (método B) m/z 201 [M+1]+; t=0.62 min.

Compuesto intermedio 27: N-(1-(2-cianopropan-2-il)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)formamida

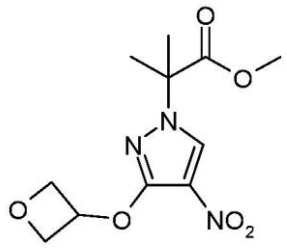
Etapa 1 : Preparación de 2-(3,4-dinitro-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanoato de metilo



Se añadieron 1.6 ml (1 eq) de 2-bromo-2-metilpropanoato de metilo y 8.2 g (2 eq)

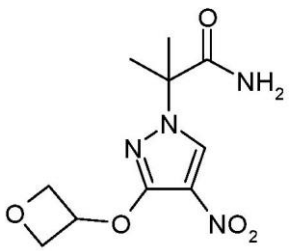
de carbonato de cesio a una solución de 2 g (1 eq) de 3,4-dinitro-1H-pirazol (disponible comercialmente) en 30 ml de N,N-dimetilformamida. La mezcla se calentó a 80°C durante 4 h, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió sobre 50 ml de acetato de etilo y 100 ml de éter dietílico. La capa orgánica se lavó 3 veces con 50 ml de agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en ciclohexano del 0 al 40%, para dar 1 g de 2-(3,4-dinitro-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanoato de metilo. MS (método E) m/z 257 [M+1]+; t= 1.23 min.

Etapa 2: Preparación de 2-metil-2-(4-nitro-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-1-il)propanoato de metilo



Se añadieron 574 mg (2 eq) de oxetan-3-ol y 3.1 g (2.5 eq) de carbonato de cesio a una solución de 1 g (1 eq) de 2-(3,4-dinitro-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanoato de metilo en 50 ml de acetonitrilo. La mezcla se calentó a 130°C durante 1 hora, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió sobre 30 ml de acetato de etilo y 50 ml de éter dietílico. La capa orgánica se lavó dos veces con 20 ml de agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en ciclohexano del 0 al 40%, para dar 602 mg de 2-metil-2-(4-nitro-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-1-il)propanoato de metilo. MS (método E) m/z 286 [M+1]+; t= 1.12 min.

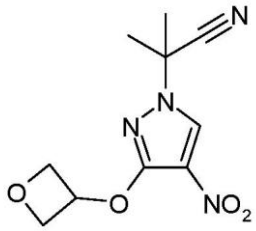
Etapa 3: Preparación de 2-metil-2-(4-nitro-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-1-il)propanamida



Se añadieron 2.34 ml (4 eq) de una solución acuosa de hidróxido sódico 12 N a una solución de 2 g (1 eq) de 2-metil-2-(4-nitro-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-1-il)propanoato de metilo en 8 ml de metanol. La mezcla se calentó a 40°C durante 1 hora,

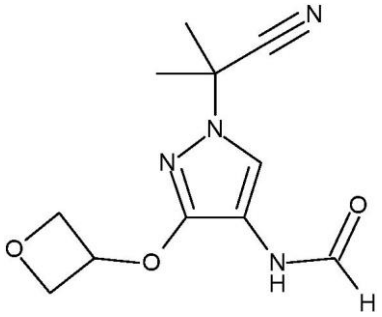
después se dejó enfriar a temperatura ambiente y el pH se ajustó a ~ 1 con una solución acuosa de HCl 2 N. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol en diclorometano del 0 al 10% para dar 1.8 g del ácido correspondiente. Al residuo solubilizado en 100 ml de diclorometano se añadieron 1.3 g (1.18 eq) de 1,1'-carbonildiimidazol. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después se añadieron 2.9 ml (5 eq) de hidróxido amónico (12 N). La mezcla se agitó durante otros 15 min y se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol en diclorometano del 0 al 10%, para dar 1.5 g de 2-metil-2-(4-nitro-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-1-il)propanamida. MS (método E) m/z 271 [M+1]+; t=0.91 min.

Etapa 4: Preparación de 2-metil-2-(4-nitro-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



Se añadieron 4.64 ml (6 eq) de trietilamina a una solución de 1.5 g (1 eq) de 2-metil-2-(4-nitro-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-1-il)propanamida en 15 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadieron 3.14 ml (4 eq) de anhídrido trifluoroacético. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora, después se vertió sobre 50 ml de éter dietílico y 20 ml de agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para dar 1 g de 2-metil-2-(4-nitro-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo. MS (método E) m/z 253 [M+1]+; t= 1.11 min.

Etapa 5: Preparación de N-(1-(2-cianopropan-2-il)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)formamida



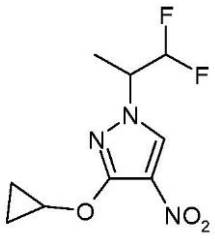
Se añadieron 1.06 g de cloruro amónico (5 eq) y 1.11 g de hierro (5 eq) a una

solución de 1 g de 2-metil-2-(4-nitro-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo en 16 ml de etanol y 4 ml de agua. La mezcla de reacción se calentó a 80°C con agitación enérgica durante 10 minutos y la mezcla se filtró sobre Celite con lavados con etanol y se concentró a presión reducida. El material bruto se diluyó con 20 ml de acetato de etilo y se lavó con 20 ml de una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío.

Una solución del residuo en 10 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota a una solución de 1.87 ml de anhídrido acético (5 eq) en 2.69 ml de ácido fórmico (18 eq) que se había mezclado previamente durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró al vacío. El residuo se purificó en sílice, eluyendo con metanol en diclorometano al 5% para dar 750 mg de N-(1-(2-cianopropan-2-il)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)formamida. MS (método E) m/z 251 [M+1]+; t= 0.94 min.

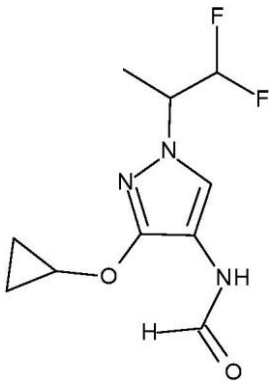
Compuesto intermedio 28: (3-ciclopropoxi-1-(1,1-difluoropropan-2-il)-1H-pirazol-4-il)formamida

Etapa 1 : Preparación de 3-ciclopropoxi-1-(1,1-difluoropropan-2-il)-4-nitro-1H-pirazol (racémico)



Se prepararon 200 mg de 3-ciclopropoxi-1-(1,1-difluoropropan-2-il)-4-nitro-1H-pirazol racémico según el procedimiento básico descrito en el compuesto intermedio 25, etapa 2, partiendo de 300 mg de 3-ciclopropoxi-4-nitro-1H-pirazol. MS (método E) m/z 248 [M+1]+; t=1.27 min.

Etapa 2: Preparación de N-(3-ciclopropoxi-1-(1,1-difluoropropan-2-il)-1H-pirazol-4-il)formamida (racémico)

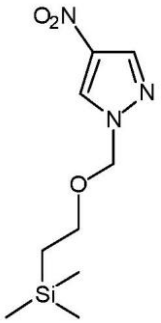


Se añadieron 216 mg de cloruro amónico (5 eq) y 226 mg de hierro (5 eq) a una solución de 200 mg de 3-ciclopropoxi-1-(1,1-difluoropropan-2-il)-4-nitro-1H-pirazol racémico en 8 ml de etanol y 1.2 ml de agua. La mezcla de reacción se calentó a 80°C con agitación enérgica durante 10 minutos y la mezcla se filtró sobre Celite con lavados con etanol y se concentró a presión reducida. El material bruto se diluyó con 20 ml de acetato de etilo y se lavó con 20 ml de una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío.

Una solución del residuo en 4 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota a una solución de 382 µl de anhídrido acético (5 eq) en 549 µl de ácido fórmico (18 eq) que se había mezclado previamente durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró al vacío. El residuo se purificó en sílice, eluyendo con metanol en diclorometano al 5% para dar 45 mg de N-(3-ciclopropoxi-1-(1,1-difluoropropan-2-il)-1H-pirazol-4-il)formamida racémica. MS (método E) m/z 246 [M+1]+; t = 1.01 min.

Compuesto intermedio 29: N-[3-(ciclopropoxi)-1-(metil-d3)pirazol-4-il]formamida

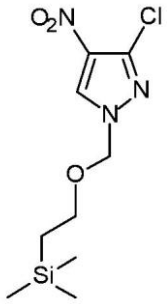
Etapa 1: Preparación de trimetil-[2-[(4-nitropirazol-1-il)metoxi]etil]silano



Se disolvieron 10 g (1 eq) de 4-nitro-1H-pirazol (disponible comercialmente) en

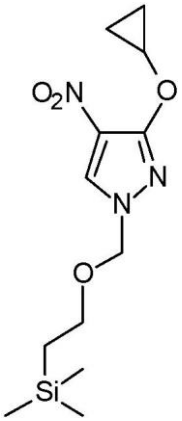
100 ml de tetrahidrofurano seco en atmósfera de argón. La mezcla se enfrió a -5°C y se añadieron en porciones 4.24 g (1.2 eq) de hidruro sódico (60% en aceite mineral). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 min, la mezcla se enfrió a 0°C y después se añadieron gota a gota 18 ml (1.15 eq) de cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM-Cl). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h y se inactivó por adición de hielo y éter dietílico. La capa orgánica se separó y se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en heptano al 20%, para dar 21.34 g de trimetil-[2-[(4-nitropirazol-1-il)metoxi]etil]silano. MS (método E) m/z 242 [M-H]; t=1.95 min.

Etapa 2: Preparación de 2-[(3-cloro-4-nitro-pirazol-1-il)metoxi]etil-trimetil-silano



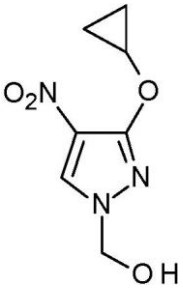
Se añadieron gota a gota 53 ml (1.2 eq) de bis(trimetilsilil)amida de litio 1 N en tetrahidrofurano a una solución de 10.8 g (1 eq) de trimetil-[2-[(4-nitropirazol-1-il)metoxi]etil]silano en 80 ml de tetrahidrofurano seco a -78°C. La mezcla se dejó agitar a -50°C durante 30 minutos, después se volvió a enfriar a -78°C y después se añadió gota a gota una solución de 13.66 g (1.3 eq) de percloroetano en 50 ml de tetrahidrofurano anhidro. Después de agitar a -70°C durante 2 horas, la mezcla se inactivó con una solución acuosa de ácido cítrico al 10% y éter dietílico. La capa orgánica se separó y se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 10%, agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y bicarbonato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en ciclohexano al 5%, para dar 10 g de 2-[(3-cloro-4-nitro-pirazol-1-il)metoxi]etil-trimetil-silano. MS (método E), no ionización, t = 1.60 min.

Etapa 3: Preparación de 2-[[3-(ciclopropoxi)-4-nitro-pirazol-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano



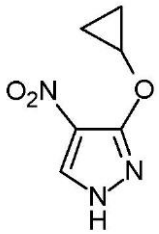
Una suspensión de 576 mg (2 eq) de hidruro sódico (60% en aceite mineral) en 20 ml de tetrahidrofurano anhidro se enfrió a -10°C y se añadieron 837 mg (2 eq) de ciclopropanol. Después de agitar durante 30 minutos, se añadieron 2 g (1 eq) de 2-[(3-cloro-4-nitro-pirazol-1-il)metoxi]etil-trimetil-silano en 10 ml de tetrahidrofurano anhidro. La mezcla se agitó a 5°C durante 30 minutos y se inactivó con solución acuosa de ácido cítrico al 10% y éter dietílico. La capa orgánica se separó y se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró al vacío, para dar 2.1 g de 2-[[3-(ciclopropoxi)-4-nitro-pirazol-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano. El residuo se usó en la siguiente etapa sin más purificación. MS (método H), no ionización, t=1.25 min.

Etapa 4: Preparación de [3-(ciclopropoxi)-4-nitro-pirazol-1-il]metanol



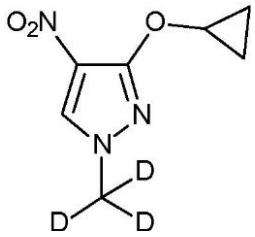
Se añadieron 100 ml (4.8 eq) de solución de clorhídrico 1 N a una solución de 6.28 g (1 eq) de 2-[[3-(ciclopropoxi)-4-nitro-pirazol-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano en 200 ml de acetonitrilo seco. Después de calentar a 40°C durante 3 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se separó al vacío. La capa acuosa se extrajo cuatro veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en ciclohexano del 0 al 50%, para dar 4.72 g de [3-(ciclopropoxi)-4-nitro-pirazol-1-il]metanol MS (método G), m/z 200 [M+1]+; t=1.49 min.

Etapa 5: Preparación de 3-(ciclopropoxi)-4-nitro-1H-pirazol



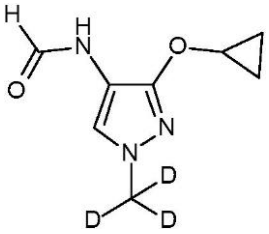
Una solución de 2.86 g (1 eq) de 3-(ciclopropoxi)-4-nitro-pirazol-1-il]metanol en 20 ml de metanol y 100 ml de NH_3 en MeOH 7 N se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar 2.5 g de 3-(ciclopropoxi)-4-nitro-1H-pirazol. MS m/z 170 [M+1]+; t=0.88 min.

Etapa 6: Preparación de 3-(ciclopropoxi)-4-nitro-1-(metil-d3)pirazol



Se añadieron 46 µl (1.5 eq) de yodometano-d3 (disponible comercialmente) y 308 mg (2 eq) de carbonato de cesio a una solución de 80 mg (1 eq) de 3-(ciclopropoxi)-4-nitro-1H-pirazol en 10 ml de acetonitrilo seco. La mezcla se calentó a 80°C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró con lavado con acetonitrilo y el disolvente se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en ciclohexano del 0 al 40%, para dar 75 mg de 3-(ciclopropoxi)-4-nitro-1-(metil-d3)pirazol. MS (método E), m/z 187 [M+1]+; t= 0.94 min.

Etapa 7: Preparación de N-[3-(ciclopropoxi)-1-(metil-d3)pirazol-4-il]formamida

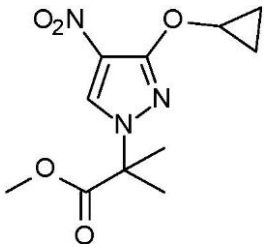


Se añadieron 112.5 mg (5.0 eq) de hierro en polvo y 108.0 mg (5.0 eq) de cloruro amónico a una solución de 75 mg (1 eq) de 3-(ciclopropoxi)-4-nitro-1-(metil-d3)pirazol en una mezcla de 8 ml de etanol y 2 ml de agua. La mezcla se calentó a 80°C durante 30 minutos, después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró

sobre Celite con lavado con etanol y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en 10 ml de tetrahidrofurano seco y se añadió gota a gota a una solución de 190 µl (5 eq) de anhídrido acético en 273 µl (18 eq) de ácido fórmico que se había mezclado previamente durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 10% de metanol en diclorometano, para dar 25 mg de N-[3-(ciclopropoxi)-1-(metil-d3)pirazol-4-il]formamida. MS (método E) m/z 214 [M+1]+; t =1.37 min.

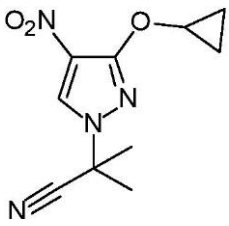
Compuesto intermedio 30: N-[1-(1-ciano-1-metil-etil)-3-(ciclopropoxi)pirazol-4-il]formamida

Etapa 1 : Preparación de 2-[3-(ciclopropoxi)-4-nitro-pirazol-1-il]-2-metil-propanoato de metilo



Se añadieron 2.6 g (2.5 eq) de carbonato potásico a una solución de 1.5 g (1 eq) de [3-(ciclopropoxi)-4-nitro-pirazol-1-il]metanol (compuesto intermedio 29, etapa 4) en 45 ml de N,N-dimetilformamida seca. La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 2 horas, seguido de la adición de 1.3 ml (1.3 eq) de 2-bromo-2-metilpropanoato de metilo. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas adicionales a 70°C antes de añadir agua para inactivar la reacción. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo/éter dietílico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 10% de acetato de etilo en ciclohexano, para dar 1.78 g de 2-[3-(ciclopropoxi)-4-nitro-pirazol-1-il]-2-metil-propanoato de metilo como un aceite incoloro. MS (método E) m/z 270 [M+1]+; t=1.63 min.

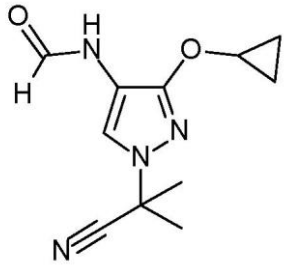
Etapa 2: Preparación de 2-[3-(ciclopropoxi)-4-nitro-pirazol-1-il]-2-metil-propanonitrilo



Una solución de 1.78 g (1 eq) de 2-[3-(ciclopropoxi)-4-nitro-pirazol-1-il]-2-metil-

propanoato de metilo en 60 ml de NH_3 en MeOH 7 N se agitó a temperatura ambiente durante 2 días, después la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se recogió en 30 ml de tetrahidrofurano seco y se añadieron 1 ml (1.1 eq) de anhídrido trifluoroacético y 2 ml (2.2 eq) de trietilamina a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora antes de añadir agua y éter dietílico para inactivar la reacción. La capa acuosa se separó y se extrajo con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío, para dar 1.35 g de 2-[3-(ciclopropoxi)-4-nitro-pirazol-1-il]-2-metil-propanonitrilo. El residuo se usó sin más purificación. MS (método E) m/z 237 [M+1]+; t=1.25 min.

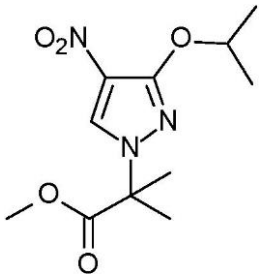
Etapa 3: Preparación de N-[1-(1-ciano-1-metil-etil)-3-(ciclopropoxi)pirazol-4-il]formamida



Se añadieron 58.0 mg (5.0 eq) de hierro en polvo y 59.0 mg (5.0 eq) de cloruro amónico a una solución de 50 mg (1 eq) de 2-[3-(ciclopropoxi)-4-nitro-pirazol-1-il]-2-metil-propanonitrilo en 4 ml de etanol y 2 ml de agua. La mezcla se calentó a 80°C durante 30 minutos, y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite con lavados con etanol y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en 10 ml de tetrahidrofurano seco y se añadió gota a gota a una solución de 100 µl (5 eq) de anhídrido acético en 144 µl (18 eq) de ácido fórmico que se había mezclado previamente durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 10% de metanol en diclorometano, para dar 46 mg de N-[1-(1-ciano-1-metil-etil)-3-(ciclopropoxi)pirazol-4-il]formamida. MS m/z 235 [M+1]+; t= 1.03 min.

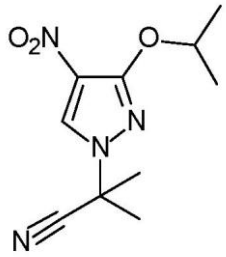
Compuesto intermedio 31 : N-[1-(1-ciano-1-metil-etil)-3-isopropoxi-pirazol-4-il]formamida

Etapa 1 : Preparación de 2-(3-isopropoxi-4-nitro-pirazol-1-il)-2-metil-propanoato de metilo



Se disolvió (1 eq) de 3-isopropoxi-4-nitro-1H-pirazol (disponible comercialmente) en 70 ml de N,N-dimetilformamida seca en atmósfera de argón. La mezcla se enfrió a -5°C y se añadieron 941 mg (1.35 eq) de hidruro sódico (60% en aceite mineral) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos, y después se añadieron 3.04 ml (1.35 eq) de 2-bromo-2-metilpropanoato de metilo. La mezcla resultante se agitó durante 2 días antes de añadir agua para inactivar la reacción. La capa acuosa se extrajo dos veces con una mezcla 50/50 de acetato de etilo y éter dietílico. La capa orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en ciclohexano del 0 al 60%, para dar 3.3 g de 2-(3-isopropoxi-4-nitro-pirazol-1-il)-2-metil-propanoato de metilo. MS (método E) m/z 272 [M+1]+; t= 1.76 min.

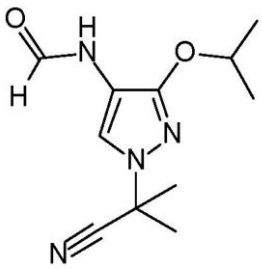
Etapa 2: Preparación de 2-(3-lsopropoxi-4-nitro-pirazol-1-il)-2-metil-propanonitrilo



Una solución de 3 g (1 eq) de 2-(3-isopropoxi-4-nitro-pirazol-1-il)-2-metil-propanoato de metilo en 100 ml de NH_3 en MeOH 7 N se calentó a 100°C durante 18 horas, después la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se recogió en 50 ml de tetrahidrofurano anhidro, se enfrió a 0°C y se añadieron 2.06 ml (1.2 eq) de anhídrido trifluoroacético y 4.24 ml (2.5 eq) de trietilamina. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente antes de añadir agua y éter dietílico para inactivar la reacción. La capa acuosa se separó y se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en ciclohexano

del 10 al 15% para dar, después de concentración al vacío, 2.6 g de 2-(3-isopropoxi-4-nitro-pirazol-1-il)-2-metil-propanonitrilo. MS (método F): m/z 239 [M+1]+; t=1.67 min.

Etapa 3: Preparación de N-[1-(1-ciano-1-metil-etil)-3-isopropoxi-pirazol-4-il]formamida

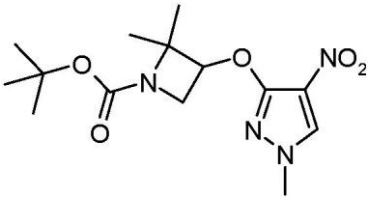


Se añadieron 3.05 g de hierro (5 eq) a una solución de 2.6 g de 2-(3-isopropoxi-4-nitro-pirazol-1-il)-2-metil-propanonitrilo en 90 ml de etanol, 10 ml de agua y 5 ml de ácido acético a 80°C. La mezcla de reacción se agitó enérgicamente a 80°C durante 20 minutos y la mezcla se enfrió y se filtró sobre Celite con lavados con etanol y se concentró a presión reducida. El material bruto se diluyó con 100 ml de acetato de etilo y se lavó con 50 ml de una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío.

Una solución del residuo en 15 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota a una solución de 4.12 ml de anhídrido acético (4 eq) en 3.35 ml de ácido fórmico (8 eq) que se había mezclado previamente durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se inactivó con 100 ml de acetato de etilo y 100 ml de carbonato sódico acuoso al 10% con agitación enérgica durante 30 min. La capa orgánica se separó y se lavó dos veces con 50 ml de carbonato sódico acuoso al 10% y después se concentró al vacío. El residuo se recogió en 100 ml de tolueno y se concentró al vacío. El residuo se trituró en 100 ml de una mezcla de pentano/éter 70/30 y el sólido se filtró para dar 2.06 g de N-[1-(1-ciano-1-metil-etil)-3-isopropoxi-pirazol-4-il]formamida. MS (método F): m/z 237 [M+1]+; t=1.37 min.

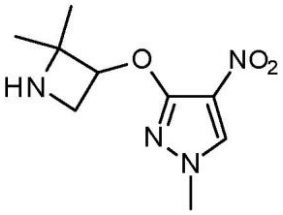
Compuesto intermedio 32: N-(3-((1-acetil-2,2-dimetilazetidin-3-il)oxi)-1-metil-1H-pirazol-4-il)formamida (racémica)

Etapa 1 : Preparación de 2,2-dimetil-3-((1-metil-4-nitro-1H-pirazol-3-il)oxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (racémico)



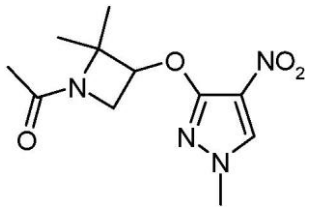
Se añadieron 482 mg (1.3 eq) de 3-hidroxi-2,2-dimetilazetidina-1-carboxilato de terc-butilo racémico y 1.5 g (2 eq) de carbonato de cesio a una solución de 400 mg (1 eq) de 1-metil-3,4-dinitro-1H-pirazol (disponible comercialmente) en 8 ml de acetonitrilo. La mezcla se calentó a 80°C durante 5 horas, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió sobre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato magnésico, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en diclorometano del 0 al 20%, para dar 460 mg de 2,2-dimetil-3-((1-metil-4-nitro-1H-pirazol-3-il)oxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo racémico.
MS (método B) m/z 237 [M+1]+; t=1.69 min

Etapa 2: Preparación de 3-((2,2-dimetilazetidin-3-il)oxi)-1-metil-4-nitro-1H-pirazol (racémico)



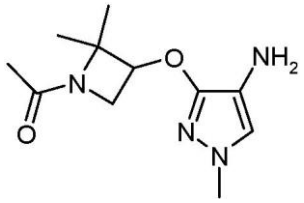
Se añadieron 5.5 ml (19 eq) de ácido trifluoroacético a una solución de 1.2 g (1 eq) de 2,2-dimetil-3-((1-metil-4-nitro-1H-pirazol-3-il)oxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo racémico en 30 ml de diclorometano. La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío, después se disolvió en 10 ml de metanol y se trató con 30 ml de solución de amoniaco en metanol 7 M durante 1 hora y se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de una solución de amoniaco en metanol 7 M en diclorometano del 0 al 5%, para dar 460 mg de 3-((2,2-dimetilazetidin-3-il)oxi)-1-metil-4-nitro-1H-pirazol racémico. MS (método B) m/z 227 [M+1]+; t=0.22-0.27 min.

Etapa 3: Preparación de 1-(2,2-dimetil-3-((1-metil-4-nitro-1H-pirazol-3-il)oxi)azetidin-1-il)etan-1-ona (racémico)



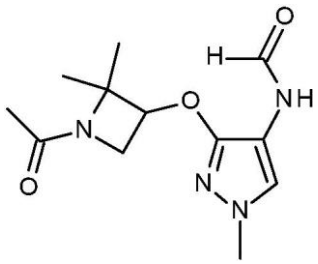
Se añadieron 1.14 ml (4 eq) de trietilamina a una solución de 460 mg (1 eq) de 3-((2,2-dimetilazetidin-3-il)oxi)-1-metil-4-nitro-1H-pirazol racémico en 23 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se enfrió a 0-5°C y se añadieron 292 µl (2 eq) de cloruro de acetilo. La mezcla se agitó a 0°C durante 5 minutos y después a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se vertió sobre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de una solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato magnésico, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol en diclorometano del 0 al 5%, para dar 360 mg de 1-(2,2-dimetil-3-((1-metil-4-nitro-1H-pirazol-3-il)oxi)azetidin-1-il)etan-1-ona racémica. MS (método B) m/z 269 [M+1]+; t= 1.13 min

Etapa 4: Preparación de 1-(3-((4-amino-1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi)-2,2-dimetilazetidin-1-il)etan-1-ona (racémica)



En un vial de microondas, una solución de 310 mg (1 eq) de 1-(2,2-dimetil-3-((1-metil-4-nitro-1H-pirazol-3-il)oxi)azetidin-1-il)etan-1-ona racémica en 12 ml de metanol se trató con 515 mg de formiato amónico (7 eq) y 86 mg de paladio sobre carbón (10%). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 10 minutos. La mezcla se filtró sobre Celite con lavados con metanol y se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en diclorometano, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 260 mg de 1-(3-((4-amino-1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi)-2,2-dimetilazetidin-1-il)etan-1-ona racémica. MS (método A) m/z 239 [M+1]+; tiempo de retención: volumen muerto

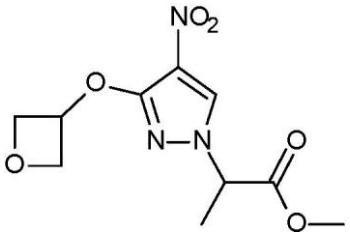
Etapa 5: Preparación de N-(3-((1-acetil-2,2-dimetilazetidin-3-il)oxi)-1-metil-1H-pirazol-4-il)formamida (racémica)



Una solución de 264 mg (1 eq) de 1-(3-((4-amino-1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi)-2,2-dimetilazetidin-1-il)etan-1-ona racémica en 2.6 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota a una solución enfriada (0°C) de 416 µl de anhídrido acético (3 eq) en 374 µl de ácido fórmico (6 eq) que se había mezclado previamente durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos, después se concentró al vacío. El residuo se recogió en tolueno y se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol en diclorometano del 0 al 5%, para dar 250 mg de N-(3-((1-acetil-2,2-dimetilazetidin-3-il)oxi)-1-metil-1H-pirazol-4-il)formamida racémica. MS (método B) m/z 267 [M+1]+; t=0.92 min.

Compuesto intermedio 33: 2-(4-formamido-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-1-il)propanoato de metilo (racémico)

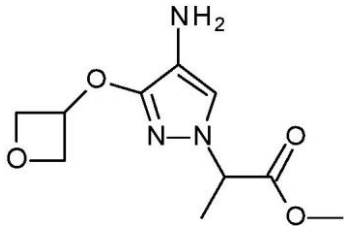
Etapa 1 : Preparación de 2-(4-nitro-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-1-il)propanoato de metilo (racémico)



Se añadieron 923 µl (1 eq) de 2-bromopropionato de metilo racémico a una solución de 1500 mg (1 eq) de 4-nitro-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol (compuesto intermedio 13, etapa 3) y 5280 mg (2 eq) de carbonato de cesio en 45 ml de acetonitrilo. La mezcla se calentó a 80°C durante 2.5 horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se vertió sobre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un

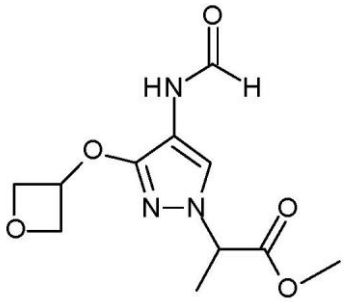
gradiente de acetato de etilo en heptano del 10 al 50%, para dar 594 mg de 2-(4-nitro-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-1-il)propanoato de metilo racémico. MS método B: m/z 272[M+1]+; t= 1.19 min.

Etapa 2: Preparación de 2-(4-amino-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-1-il)propanoato de metilo (racémico)



Se añadieron 335 mg de hierro (3 eq) y 321 mg de cloruro amónico (3 eq) a una solución de 542 mg (1 eq) de 2-(4-nitro-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-1-il)propanoato de metilo racémico en 20 ml de etanol, 5 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó enérgicamente a 90°C durante 2.5 horas y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró sobre Celite con lavados con etanol y se concentró a presión reducida. El material bruto se diluyó con 100 ml de acetato de etilo y se lavó con 50 ml de una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico y se concentró al vacío para dar 454 mg de 2-(4-amino-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-1-il)propanoato de metilo racémico que se usará en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 3: Preparación de 2-(4-formamido-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-1-il)propanoato de metilo (racémico)

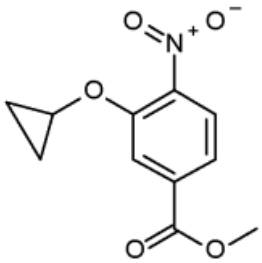


Una solución de 454 mg (1 eq) de 2-(4-amino-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-1-il)propanoato de metilo racémico en 14 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota a 5°C a una solución de 0.71 ml de anhídrido acético (4 eq) en 0.57 ml de ácido fórmico (8 eq) que se había mezclado previamente durante 55 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 5 minutos, a temperatura ambiente durante

1.5 horas, y después se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetona en diclorometano del 10 al 30%, para dar 366 mg de 2-(4-formamido-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-1-il)propanoato de metilo racémico. MS método A: m/z 270[M+1]+; t=1.26 min.

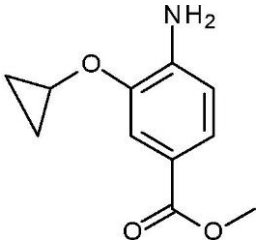
Compuesto intermedio 34: 3-(Ciclopropoxi)-4-formamido-benzoato de metilo

Etapa 1 : Preparación de 3-(ciclopropoxi)-4-nitro-benzoato de metilo



Una solución de 0.843 ml (2 eq) de ciclopropanol en 35 ml de tetrahidrofurano anhidro en atmósfera de argón se agitó a 0°C. Se añadió gota a gota una solución de 7.83 ml (1.2 eq) de [bis(trimetilsilil)amino]litio (1 M en THF). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos, y después se añadieron gota a gota 1.3 g (1 eq) de 3-fluoro-4-nitro-benzoato de metilo en 40 ml de tetrahidrofurano anhidro. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se enfrió a 0°C, y se inactivó con 50 ml de una solución saturada de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo (3 veces con 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y se purificó en gel de sílice eluyendo con 20% de acetato de etilo en heptano para dar 380 mg de 3-(ciclopropoxi)-4-nitro-benzoato de metilo. MS (método H): m/z 238 [M+1]+; t= 1.53 min.

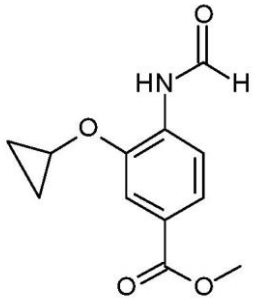
Etapa 2: Preparación de 4-amino-3-(ciclopropoxi)benzoato de metilo



Se añadieron 186 mg (3 eq) de cloruro amónico y 194 mg (3 eq) de hierro a una solución en agitación de 275 mg (1 eq) de 3-(ciclopropoxi)-4-nitro-benzoato de metilo en 7 ml de etanol y 2 ml de agua. La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 1 hora. La mezcla se filtró sobre Celite con lavados con etanol y se concentró a presión

reducida. El residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, y se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol en diclorometano del 2 al 5% para dar 280 mg de 4-amino-3-(ciclopropoxi)benzoato. MS (método H) m/z 208 [M+1]+; t=1.69 min.

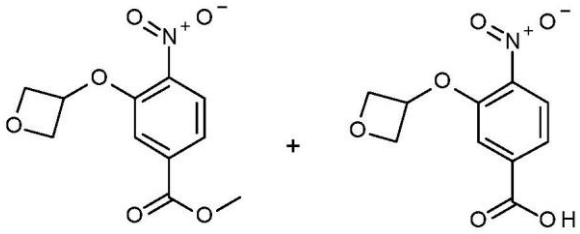
Etapa 3: Preparación de 3-(ciclopropoxi)-4-formamido-benzoato de metilo



Una solución de 280 mg (1 eq) de 4-amino-3-(ciclopropoxi)benzoato de metilo en 4 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota a una solución de 0.510 ml de anhídrido acético (4 eq) en 0.414 ml de ácido fórmico (8 eq) que se había mezclado previamente durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas 30 minutos, y después se concentró al vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico y después agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar 250 mg de 3-(ciclopropoxi)-4-formamido-benzoato de metilo. MS (método A) m/z 236 [M+1]+; t=1.99 min.

Compuesto intermedio 35: 4-Formamido-3-(oxetan-3-iloxi)benzoato de metilo

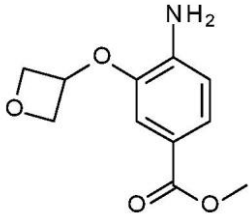
Etapa 1: Preparación de 4-nitro-3-(oxetan-3-iloxi)benzoato de metilo y ácido 4-nitro-3-(oxetan-3-iloxi)benzoico



Se añadieron 1.4 g (1.9 eq 60% en dispersión de aceite) de sodio en porciones a una solución de 2.23 g (2 eq) de oxetano-3-ol en 50 ml de tetrahidrofurano anhidro, se enfrió a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora, y después se añadió

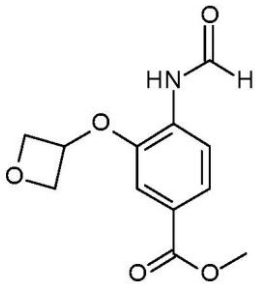
una solución de 3 g (1 eq) de 3-fluoro-4-nitro-benzoato de metilo en 15 ml de tetrahidrofurano anhidro. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió sobre agua y se extrajo tres veces con 50 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptano del 20 al 50% para dar 900 mg de 4-nitro-3-(oxetan-3-iloxi)benzoato de metilo. MS (método A) m/z 254 [M+1]+; t=1.97 min. La capa acuosa se acidificó con una solución de ácido clorhídrico 5 N a pH=5, después se extrajo tres veces con 50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol en diclorometano del 5 al 10% para dar 1.5 g de ácido 4-nitro-3-(oxetan-3-iloxi)benzoico. MS (método A) m/z 240 [M+1]+; t=1.69 min.

Etapa 2: Preparación de 4-amino-3-(oxetan-3-iloxi)benzoato de metilo



En un vial de microondas, una solución de 500 mg (1 eq) de 4-nitro-3-(oxetan-3-iloxi)benzoato de metilo en 10 ml de metanol se trató con 355 mg de formiato amónico (2.8 eq) y 210 mg (0.1 eq) de paladio sobre carbón (10%). La mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 15 minutos. La mezcla se filtró sobre Celite con lavados con metanol y se concentró a presión reducida para dar 440 mg de 4-amino-3-(oxetan-3-iloxi)benzoato de metilo. MS (método A) m/z 254 [M+1]+; t=1.55 min.

Etapa 3: Preparación de 4-formamido-3-(oxetan-3-iloxi)benzoato de metilo

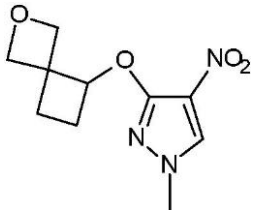


Una solución de 440 mg (1 eq) de 4-amino-3-(oxetan-3-iloxi)benzoato de metilo en 4 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota a una solución de 0.75 ml de anhídrido

acético (4 eq) en 0.68 ml de ácido fórmico (8 eq) que se había mezclado previamente durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y después se concentró al vacío para dar 435 mg de 4-formamido-3-(oxetan-3-iloxi)benzoato de metilo. MS (método A) m/z 252 [M+1]+; t=1.59 min.

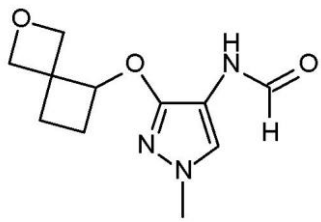
Compuesto intermedio 36: (N-(3-((2-oxaespiro[3.3]heptan-5-il)oxi)-1-metil-1H-pirazol-4-il)formamida

Etapa 1: Preparación de 3-((2-oxaespiro[3.3]heptan-5-il)oxi)-1-metil-4-nitro-1H-pirazol



Se añadieron 430 mg (1.3 eq) de 2-oxaespiro[3.3]heptan-5-ol (disponible comercialmente) y 1.9 g (2 eq) de carbonato de cesio a una solución de 500 mg (1 eq) de 1-metil-3,4-dinitro-1H-pirazol (disponible comercialmente) en 25 ml de acetonitrilo. La mezcla se calentó a 70°C durante la noche y después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió sobre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en heptano al 50%, para dar 595 mg de 3-((2-oxaespiro[3.3]heptan-5-il)oxi)-1-metil-4-nitro-1H-pirazol. MS (método A) m/z 240 [M+1]+; t=1.67 min.

Etapa 2: Preparación de N-(3-((2-oxaespiro[3.3]heptan-5-il)oxi)-1-metil-1H-pirazol-4-il)formamida

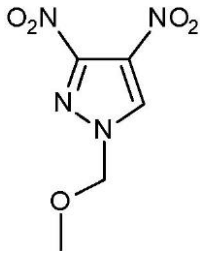


En un vial de microondas, una solución de 600 mg (1 eq) de 3-((2-oxaespiro[3.3]heptan-5-il)oxi)-1-metil-4-nitro-1H-pirazol en 16 ml de metanol se trató con 448 mg de formiato amónico (2.8 eq) y 267 mg (0.1 eq) de paladio sobre carbón (10%).

La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 10 minutos. La mezcla se filtró sobre Celite con lavados con metanol y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en 2 ml de tetrahidrofurano y la solución se añadió gota a gota a una solución enfriada (0°C) de 946 µl de anhídrido acético (4 eq) en 1.73 ml de ácido fórmico (18 eq) que se había mezclado previamente durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 5 minutos, a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se concentró al vacío. El residuo se recogió con 50 ml de tolueno y se concentró al vacío para dar 395 mg de N-(3-((2-oxaespiro[3.3]heptan-5-il)oxi)-1-metil-1H-pirazol-4-il)formamida. MS (método A) m/z 238 [M+1]+; t= 1.39 min.

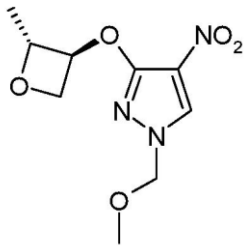
Compuesto intermedio 37: N-(1-(metoximetil)-3-(((2R,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida y N-(1-(metoximetil)-3-(((2S,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida (*trans* racémico)

Etapa 1 : Preparación de 1-(metoximetil)-3,4-dinitro-1H-pirazol

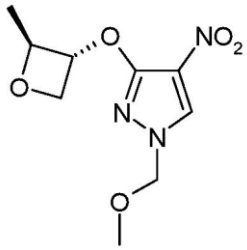


Se añadieron 357 mg (1.4 eq) de cloro(metoxi)metano y 883 mg (2 eq) de carbonato potásico a una solución de 0.5 g (1 eq) de 3,4-dinitro-1H-pirazol (disponible comercialmente) en 15 ml de acetonitrilo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas después se vertió sobre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en heptano del 20 al 50%, para dar 485 mg de 1-(metoximetil)-3,4-dinitro-1H-pirazol. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ en ppm: 3.35 (s, 3H); 5.5 (s, 2H); 9.32 (s, 1H).

Etapa 2: Preparación de 1-(metoximetil)-3-(((2R,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-4-nitro-1H-pirazol y 1-(metoximetil)-3-(((2S,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-4-nitro-1H-pirazol (*trans* racémico)

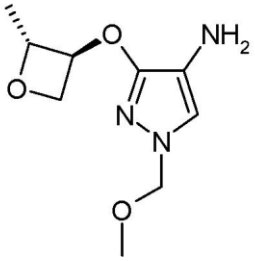


y

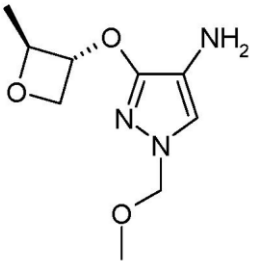


Se añadieron 714 mg (1.25 eq) de 2-metiloxetan-3-ol y 4.23 g (2 eq) de carbonato de cesio a una solución de 1310 mg (1 eq) de 1-(metoximetil)-3,4-dinitro-1H-pirazol en 17 ml de acetonitrilo. La mezcla se calentó a 80°C durante 2 horas, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió sobre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en heptano del 10% al 50%, para dar 501 mg de una mezcla de 1-(metoximetil)-3-(((2R,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-4-nitro-1H-pirazol y 1-(metoximetil)-3-(((2S,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-4-nitro-1H-pirazol caracterizada por RMN como *trans* racémica (MS (método A) m/z 244 [M+1]+; t=1.13 min) y 940 mg de una mezcla de 1-(metoximetil)-3-(((2S,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-4-nitro-1H-pirazol y 1-(metoximetil)-3-(((2R,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-4-nitro-1H-pirazol caracterizada por RMN como *cis* racémica (MS (método A) m/z 244 [M+1]+; t= 1.17 min).

Etapa 3: Preparación de 1-(metoximetil)-3-(((2R,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-amina y 1-(metoximetil)-3-(((2S,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-amina (*trans* racémica)



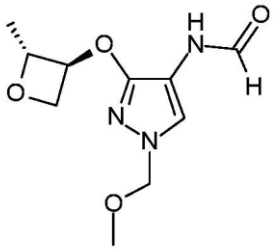
y



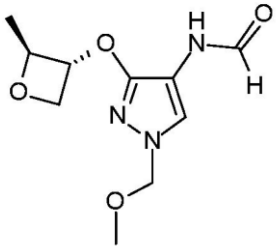
En un vial de microondas, una solución de 501 mg (1 eq) de una mezcla racémica de 1-(metoximetil)-3-(((2R,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-4-nitro-1H-pirazol y 1-(metoximetil)-3-(((2S,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-4-nitro-1H-pirazol en 15 ml de metanol se trató con 371 mg de formiato amónico (2.8 eq) y 220 mg (0.05 eq) de paladio sobre carbón (10%).

La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 15 minutos. La mezcla se filtró sobre Celite con lavados con metanol y se concentró a presión reducida. El material bruto se llevó a la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 4: Preparación de N-(1-(metoximetil)-3-(((2R,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida y N-(1-(metoximetil)-3-(((2S,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida (*trans* racémica)



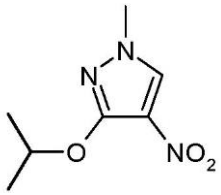
y



Una solución de 439 mg (1 eq) de una mezcla racémica de 1-(metoximetil)-3-(((2R,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-amina y 1-(metoximetil)-3-(((2S,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-amina en 2 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota a una solución de 779 µl de anhídrido acético (4 eq) en 1.76 ml de ácido fórmico (18 eq) que se había mezclado previamente durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0°C. El residuo se concentró al vacío y se purificó en gel de sílice eluyendo con heptano/AcOEt/NH_3 en MeOH 7 N (50/45/5) para dar 387 mg de una mezcla de N-(1-(metoximetil)-3-(((2R,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida y N-(1-(metoximetil)-3-(((2S,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida (*trans* racémica). MS (método B) m/z 242 [M+1]+; t=0.85 min (*trans* racémica).

Compuesto intermedio 38: N-(3-isopropoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)formamida

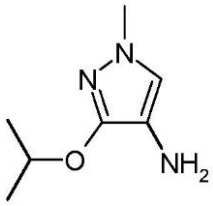
Etapa 1: Preparación de 3-isopropoxi-1-metil-4-nitro-1H-pirazol



Se añadieron 438 µl (1.2 eq) de yodometano y 1.61 g (2 eq) de carbonato potásico a una solución de 1 g (1 eq) de 3-isopropoxi-4-nitro-1H-pirazol (disponible comercialmente) en 30 ml de N-metilpirrolidinona. La mezcla se calentó a 70°C durante 1 hora y se vertió sobre una mezcla de 100 ml de acetato de etilo y 100 ml de éter dietílico.

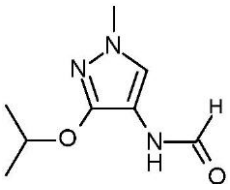
La capa orgánica se lavó 3 veces con 100 ml de agua, y después se secó sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo 85/15, para dar 1 g de 3-isopropoxi-1-metil-4-nitro-1H-pirazol como un sólido blanco. MS (método E) m/z 186 [M+1]+; t= 1.08 min.

Etapa 2: Preparación de 3-isopropoxi-1-metil-1H-pirazol-4-amina



Se añadieron 1.51 g de hierro (5 eq) a una solución de 1 g de 3-isopropoxi-1-metil-4-nitro-1H-pirazol en 50 ml de etanol, 1 ml de agua y 10 ml de ácido acético a 80°C. La mezcla de reacción se agitó enérgicamente a 80°C durante 20 minutos y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró sobre Celite con lavados con etanol y se concentró a presión reducida. El material bruto se diluyó con 100 ml de acetato de etilo y se lavó con 50 ml de una solución acuosa saturada de carbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con metanol en diclorometano al 5% para dar 650 mg de 3-isopropoxi-1-metil-1H-pirazol-4-amina. MS (método E); m/z 156 [M+1]+; t= 0.78 min.

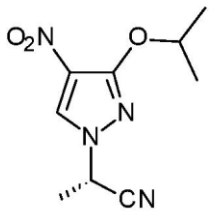
Etapa 3: Preparación de N-(3-isopropoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)formamida

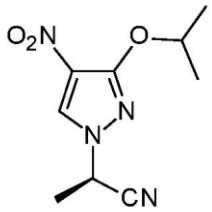


Una solución de 3 g de 3-isopropoxi-1-metil-1H-pirazol-4-amina en 10 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota a una solución de 5.91 ml de anhídrido acético (4 eq) en 4.8 ml de ácido fórmico (8 eq) que se había mezclado previamente durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se inactivó con 100 ml de acetato de etilo y 100 ml de carbonato sódico acuoso al 10% con agitación enérgica durante 30 min. La capa orgánica se separó y se lavó dos veces con 50 ml de carbonato sódico acuoso al 10%, después se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo 70/30, para dar 2.18 g de N-(3-isopropoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)formamida. MS (método E); m/z 184 [M+1]+; t=0.80 min.

Compuesto intermedio 39: (R)-N-(1-(1-cianoetil)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)formamida y (S)-N-(1-(1-cianoetil)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)formamida

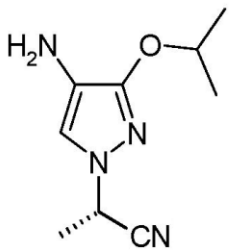
Etapa 1 : Preparación de (R)-2-(3-isopropoxi-4-nitro-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo y (S)-2-(3-isopropoxi-4-nitro-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo

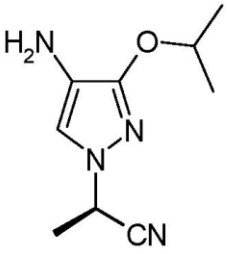


y


Se añadieron 1.21 ml (1.2 eq) de 2-bromopropanonitrilo y 3.23 g (2 eq) de carbonato potásico a una solución de 2 g (1 eq) de 3-isopropoxi-4-nitro-1H-pirazol (disponible comercialmente) en 20 ml de 1-metil-2-pirrolidinona (NMP). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se vertió sobre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en heptano al 50%, para dar 2.2 g de una mezcla racémica de (R)-2-(3-isopropoxi-4-nitro-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo y (S)-2-(3-isopropoxi-4-nitro-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo. MS (método B) m/z 225 [M+1]+; t=1.34 min.

Etapa 2: Preparación de (R)-2-(4-amino-3-isopropoxi-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo y (S)-2-(4-amino-3-isopropoxi-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo

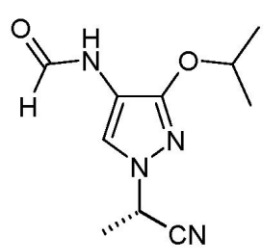


y


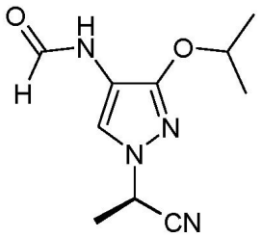
Se añadieron 680 mg de cloruro amónico (3 eq) y 710 mg de hierro (3 eq) a una solución de 950 mg (1 eq) de una mezcla racémica de (R)-2-(3-isopropoxi-4-nitro-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo y (S)-2-(3-isopropoxi-4-nitro-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo en 25 ml de etanol y 7 ml de agua. La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 7 horas después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se filtró sobre Celite con lavados con etanol y se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en acetato

de etilo, se lavó con agua, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó en gel de sílice, eluyendo con metanol en diclorometano al 5%, para dar 850 mg de una mezcla racémica de (R)-2-(4-amino-3-isopropoxi-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo y (S)-2-(4-amino-3-isopropoxi-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo. MS (método B) m/z 195 [M+1]+; t=0.59 min.

Etapa 3: Preparación de (R)-N-(1-(1-cianoetil)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)formamida y (S)-N-(1-(1-cianoetil)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)formamida



y



Una solución de 1.4 g (1 eq) de una mezcla racémica de (R)-2-(4-amino-3-isopropoxi-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo y (S)-2-(4-amino-3-isopropoxi-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo en 15 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota a una solución enfriada (0°C) de 2.72 ml de anhídrido acético (4 eq) en 2.21 ml de ácido fórmico (8 eq) que se había mezclado previamente durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó en gel de sílice, eluyendo con metanol en diclorometano al 2%. El aceite resultante se trituró en éter diisopropílico y el precipitado se filtró para dar 1.1 g de una mezcla racémica de (R)-N-(1-(1-cianoetil)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)formamida y (S)-N-(1-(1-cianoetil)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)formamida. MS (método B) m/z 223 [M+1]+; t=2.27 min.

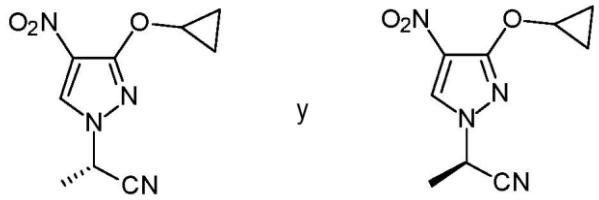
La separación quiral llevada a cabo en 1.1 g de la mezcla racémica dio 488 mg del isómero que eluye primero y 503 mg del isómero que eluye segundo (condiciones: columna Chiralpak AY, 20 µm, 230x100 mm; fase líquida: heptano 90/alcohol etílico 10; caudal 400 ml/min).

Pico 1 (1er isómero): MS (método B) m/z 223 [M+1]+; t=2.27 min.

Pico 2 (2º isómero): MS (método B) m/z 223 [M+1]+; t=2.27 min.

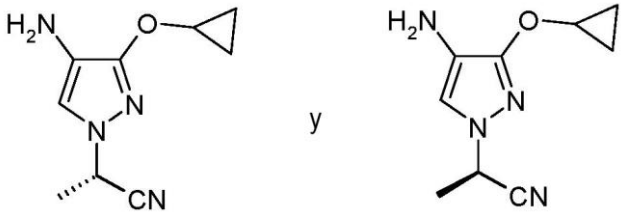
Compuesto intermedio 40: N-(1-(1-cianoetil)-3-ciclopropoxi-1H-pirazol-4-il)formamida

Etapa 1 : Preparación de (R)-2-(3-ciclopropoxi-4-nitro-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo y (S)-2-(3-ciclopropoxi-4-nitro-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



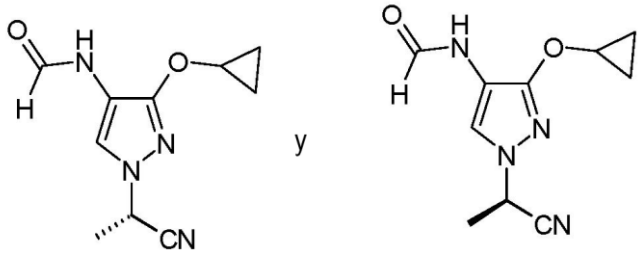
Se añadieron 491 µl (1.2 eq) de 2-bromopropanonitrilo y 1.31 g (2 eq) de carbonato potásico a una solución de 0.8 g (1 eq) de 3-ciclopropoxi-4-nitro-1H-pirazol (compuesto intermedio 29, etapa 5) en 8 ml de N,N-dimetilformamida (DMF). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3.5 horas y después se vertió sobre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en heptano al 50%, para dar 755 mg de una mezcla racémica de (R)-2-(3-ciclopropoxi-4-nitro-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo y (S)-2-(3-ciclopropoxi-4-nitro-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo. MS (método A) m/z 223 [M+1]+; t=1.96 min.

Etapa 2: Preparación de (R)-2-(4-amino-3-ciclopropoxi-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo y (S)-2-(4-amino-3-ciclopropoxi-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



Se añadieron 545 mg de cloruro amónico (3 eq) y 570 mg de hierro (3 eq) a una solución de 755 mg (1 eq) de una mezcla racémica de (R)-2-(3-ciclopropoxi-4-nitro-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo y (S)-2-(3-ciclopropoxi-4-nitro-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo en 20 ml de etanol y 5 ml de agua. La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 1.5 horas, después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se filtró sobre Celite con lavados con etanol y se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con agua, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró a presión reducida. El material bruto se llevó a la siguiente etapa sin más purificación.

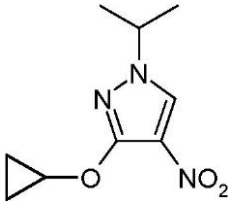
Etapa 3: Preparación de (R)-N-(1-(1-cianoetil)-3-ciclopropoxi-1H-pirazol-4-il)formamida y (S)-N-(1-(1-cianoetil)-3-ciclopropoxi-1H-pirazol-4-il)formamida



Una solución de 0.65 g (1 eq) de (R)-2-(4-amino-3-ciclopropoxi-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo y (S)-2-(4-amino-3-ciclopropoxi-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo en 7 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota a una solución enfriada (0°C) de 1.28 ml de anhídrido acético (4 eq) en 2.33 ml de ácido fórmico (18 eq) que se había mezclado previamente durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se concentró a presión reducida para dar 620 mg de una mezcla racémica de (R)-N-(1-(1-cianoetil)-3-ciclopropoxi-1H-pirazol-4-il)formamida y (S)-N-(1-(1-cianoetil)-3-ciclopropoxi-1H-pirazol-4-il)formamida. MS (método A) m/z 221 [M+1]+; t=1.42 min.

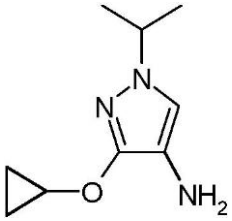
Compuesto intermedio 41 : N-(3-ciclopropoxi-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)formamida

Etapa 1 : Preparación de 3-ciclopropoxi-1-isopropil-4-nitro-1H-pirazol



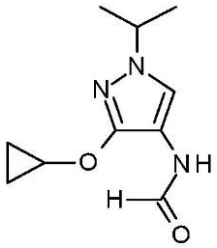
Se añadieron 603 mg (1.2 eq) de 2-yodopropano y 817 mg (2 eq) de carbonato potásico a una solución de 0.5 g (1 eq) de 3-ciclopropoxi-4-nitro-1H-pirazol (compuesto intermedio 29, etapa 5) en 15 ml de N,N-dimetilformamida (DMF). La mezcla se calentó a 80°C durante 1 hora y se vertió sobre una mezcla de 100 ml de acetato de etilo y 100 ml de éter dietílico. La capa orgánica se lavó 3 veces con 100 ml de agua, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de heptano/acetato de etilo 80/20, para dar 273 mg de 3-ciclopropoxi-1-isopropil-4-nitro-1H-pirazol. MS (método A) m/z 212 [M+1]+; t= 2.17 min.

Etapa 2: Preparación de 3-ciclopropoxi-1-isopropil-1H-pirazol-4-amina



En un vial de microondas, una solución de 273 mg (1 eq) de 3-ciclopropoxi-1-isopropil-4-nitro-1H-pirazol en 8 ml de metanol se trató con 236 mg de formiato amónico (2.8 eq) y 138 mg (0.1 eq) de paladio sobre carbón (10%). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 10 minutos. La mezcla se filtró sobre Celite con lavados con metanol y se concentró a presión reducida. El material bruto se llevó a la siguiente etapa sin más purificación.

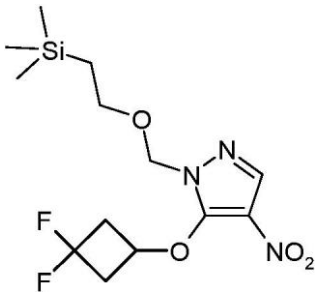
Etapa 3: Preparación de N-(3-ciclopropoxi-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)formamida



Una solución de 234 mg de 3-ciclopropoxi-1-isopropil-1H-pirazol-4-amina en 2 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota a una solución de 488 µl de anhídrido acético (4 eq) en 892 µl de ácido fórmico (18 eq) que se había mezclado previamente durante 30 minutos y a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y después se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de heptano/acetato de etilo 50/50, para dar 155 mg de N-(3-ciclopropoxi-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)formamida. MS (método A); m/z 210 [M+1]+; t=1.55 min.

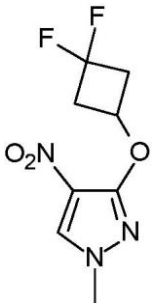
Compuesto intermedio 42: N-(3-(3,3-difluorociclobutoxi)-1-metil-1H-pirazol-4-il)formamida

Etapa 1: Preparación de 5-(3,3-difluorociclobutoxi)-4-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol



Una suspensión de 288 mg (2 eq) de hidruro sódico (60% en aceite mineral) en 10 ml de tetrahidrofurano seco se enfrió a -10°C y se añadieron 779 mg (2 eq) de 3,3-difluorociclobutan-1-ol. Después de agitar durante 30 min, se añadió 1 g (1 eq) de 2-[(3-cloro-4-nitro-pirazol-1-il)metoxi]etil-trimetil-silano (compuesto intermedio 29, etapa 2) en 5 ml de tetrahidrofurano seco. La mezcla se dejó agitar a 5°C durante 30 minutos y se inactivó con solución acuosa de ácido cítrico al 10% y éter dietílico. La capa orgánica se separó y se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró al vacío, para dar 1.5 g de 5-(3,3-difluorociclobutoxi)-4-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol. El material bruto se usó en la siguiente etapa sin más purificación. MS (método A): no ionización; t = 3.13 min.

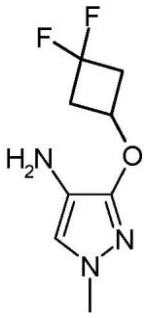
Etapa 2: Preparación de 3-(3,3-difluorociclobutoxi)-1-metil-4-nitro-1H-pirazol



Se añadieron 32 ml (7.5 eq) de solución de clorhídrico 1 N a una solución de 1.5 g (1 eq) de 5-(3,3-difluorociclobutoxi)-4-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol en 32 ml de acetonitrilo seco. Después de calentar a 40°C durante 4 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó a pH 7 por adición de 32 ml de una solución de hidróxido sódico 1 N en agua. La mezcla de reacción se extrajo dos veces con 50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron al vacío para dar 711 mg de un sólido amarillo que se disolvió en 25 ml de N-metilpirrolidinona. Se añadieron 244 µl (1.2 eq) de yodometano y 897 mg (2 eq) de carbonato potásico a esta solución. La mezcla se calentó a 80°C

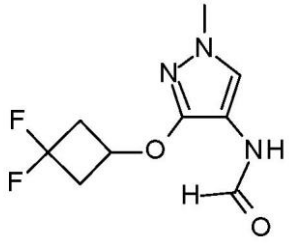
durante 2 horas y se vertió sobre una mezcla de 200 ml de acetato de etilo y 200 ml de éter dietílico. La capa orgánica se lavó 3 veces con 100 ml de agua, después se secó sobre sulfato magnésico y se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de heptano/acetato de etilo de 80/20 a 50/50, para dar 725 mg de 3-(3,3-difluorociclobutoxi)-1-metil-4-nitro-1H-pirazol. MS (método B)m/z 234 [M+1]+; t=1.25 min.

Etapa 3: Preparación de 3-(3,3-difluorociclobutoxi)-1-metil-1H-pirazol-4-amina



Se añadieron 946 mg de cloruro amónico (5 eq) y 988 mg de hierro (5 eq) a una solución de 825 mg (1 eq) de 3-(3,3-difluorociclobutoxi)-1-metil-4-nitro-1H-pirazol en 25 ml de etanol y 3.8 ml de agua. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 1 hora y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se filtró sobre Celite con lavados con etanol y se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con agua, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró a presión reducida para dar 579 mg de 3-(3,3-difluorociclobutoxi)-1-metil-1H-pirazol-4-amina como una goma naranja. El material bruto se llevó a la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 4: Preparación de N-(3-(3,3-difluorociclobutoxi)-1-metil-1H-pirazol-4-il)formamida

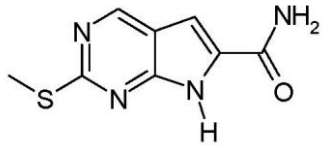


Una solución de 579 mg de 3-(3,3-difluorociclobutoxi)-1-metil-1H-pirazol-4-amina en 7 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota a una solución enfriada a 0°C de 1.08 ml de anhídrido acético (4 eq) en 875 µl de ácido fórmico (8 eq) que se había mezclado previamente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 10 minutos, y después durante 30 minutos a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de heptano/acetato de

etilo 50/50, para dar 374 mg de N-(3-(3,3-difluorociclobutoxi)-1-metil-1H-pirazol-4-il)formamida. MS (método B); m/z 232 [M+1]+; t=0.97 min.

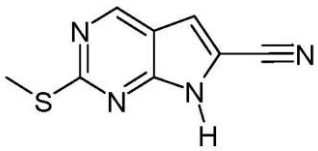
Compuesto intermedio 43: 2-(Metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo

Etapa 1 : Preparación de 2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida



Se agitaron 2 g (1 eq) de 2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo (compuesto intermedio 1) en 200 ml de una solución de amoniaco en metanol 7 N en un tubo sellado durante 3 días a temperatura ambiente. La mezcla después se concentró a presión reducida. El residuo se trituró en 50 ml de éter dietílico y la parte insoluble se filtró y se secó al vacío para dar 1.8 g de 2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida. MS (método B) m/z 209 [M+1]+; t=0.88 min.

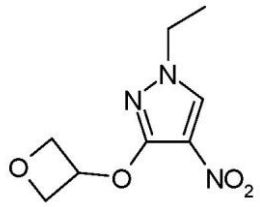
Etapa 2: Preparación de 2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



Se añadieron 4.25 ml (3.6 eq) de anhídrido trifluoroacético y 5.31 ml (4.5 eq) de trietilamina a una solución de 1.75 g de 2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida (1 eq) en 31 ml de tetrahidrofurano anhidro a 0°C en atmósfera de argón. La mezcla se agitó durante 1 hora de 0°C a temperatura ambiente y después se vertió en 200 ml de agua. El precipitado se filtró al vacío y se trituró con éter dietílico para dar 1.3 g de 2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo. MS (método A) m/z 191 [M+1]+; t=1.72 min.

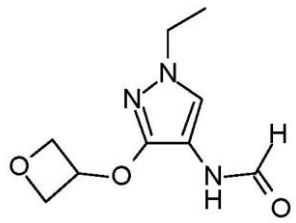
Compuesto intermedio 44: N-(1-etil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)formamida

Etapa 1: Preparación de 1-etil-4-nitro-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol



Se añadieron 228 µl (1.5 eq) de yodoetano y 1.23 g (2 eq) de carbonato de cesio a una solución de 350 mg (1 eq) de 4-nitro-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol (compuesto intermedio 13, etapa 3) en 10 ml de N,N-dimetilformamida. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se vertió sobre una mezcla de 100 ml de acetato de etilo y 100 ml de éter dietílico. La capa orgánica se lavó tres veces con 150 ml de agua, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en ciclohexano del 0 al 80%, para dar 374 mg de 1-etil-4-nitro-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol. MS (método E) m/z 214 [M+1]+; t=0.97 min.

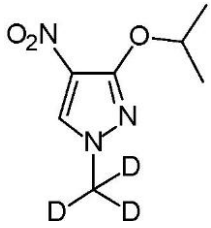
Etapa 2: Preparación de N-(1-etil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)formamida



Se prepararon 200 mg de N-(1-etil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)formamida según el procedimiento básico descrito en el compuesto intermedio 26, etapa 2, partiendo de 373 mg de 1-etil-4-nitro-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol. MS (método E) m/z 212 [M+1]+; t=0.78 min.

Compuesto intermedio 45: N-[3-isopropoxi-1-(metil-d3)pirazol-4-il]formamida

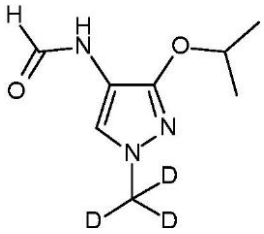
Etapa 1: Preparación de 3-isopropoxi-4-nitro-1-(metil-d3)pirazol



Se prepararon 1.43 g de 3-isopropoxi-4-nitro-1-(metil-d3)pirazol según el

procedimiento básico descrito en el compuesto intermedio 26, etapa 1, partiendo de 1.5 g de 3-isopropoxi-4-nitro-1H-pirazol. MS (método E) m/z 189 [M+1]+; t=1.11 min.

Etapa 2: Preparación de N-[3-isopropoxi-1-(metil-d3)pirazol-4-il]formamida

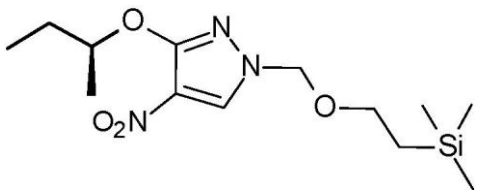


Se añadieron 170 mg de cloruro amónico (5 eq) y 178 mg de hierro (5 eq) a una solución de 120 mg de 3-isopropoxi-4-nitro-1-(metil-d3)pirazol en 8 ml de etanol y 1.2 ml de agua. La mezcla de reacción se calentó a 80°C con agitación enérgica durante 10 minutos y la mezcla se filtró sobre Celite con lavados con etanol y se concentró a presión reducida. El material bruto se diluyó con 20 ml de acetato de etilo y se lavó con 20 ml de una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para formar un residuo.

Una solución del residuo en 3 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota a una solución de 301 µl de anhídrido acético (5 eq) en 433 µl de ácido fórmico (18 eq) que se había mezclado previamente durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con metanol en diclorometano al 5% para dar 95 mg de N-[3-isopropoxi-1-(metil-d3)pirazol-4-il]formamida. MS (método E) m/z 187 [M+1]+; t= 0.83 min.

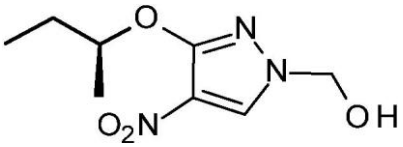
Compuesto intermedio 46: (S)-N-(3-(2-butoxi)-1-metil-1H-pirazol-4-il)formamida

Etapa 1: Preparación de (S)-5-(2-butoxi)-4-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol



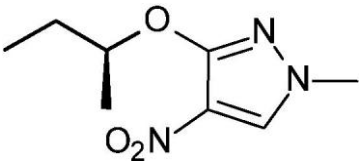
Se prepararon 785 mg de (S)-5-(2-butoxi)-4-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol según el procedimiento básico descrito en la etapa 3 del compuesto intermedio 29, partiendo de 1 g de 5-cloro-4-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol. MS (método F) m/z sin ionización; t= 2.14 min.

Etapa 2: Preparación de (S)-(5-(2-butoxi)-4-nitro-1H-pirazol-1-il)metanol



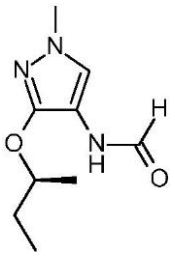
Siguiendo el procedimiento básico descrito en la etapa 4 del compuesto intermedio 29, 785 mg de (S)-5-(2-butoxi)-4-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol se convirtieron en 495 mg de (S)-(5-(2-butoxi)-4-nitro-1H-pirazol-1-il)metanol. El material bruto se llevó a la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 3: Preparación de (S)-3-(2-butoxi)-1-metil-4-nitro-1H-pirazol



Se añadieron 230 µl (1.1 eq) de yodometano y 1.16 g de carbonato potásico (2.5 eq) a una solución de 495 mg (1 eq) de (S)-(5-(2-butoxi)-4-nitro-1H-pirazol-1-il)metanol en 30 ml de N,N-dimetilformamida. La mezcla se agitó a 60°C durante 2 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre una mezcla de 100 ml de acetato de etilo y 100 ml de éter dietílico. La capa orgánica se lavó tres veces con 150 ml de agua, después se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en ciclohexano del 0 al 60%, para dar 367 mg de (S)-3-(2-butoxi)-1-metil-4-nitro-1H-pirazol. MS (método E) m/z 200 [M+1]+; t=1.23 min.

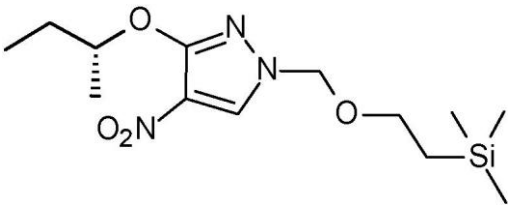
Etapa 4: Preparación de (S)-N-(3-(2-butoxi)-1-metil-1H-pirazol-4-il)formamida



Siguiendo el procedimiento básico descrito en la etapa 7 del compuesto intermedio 29, 375 mg de (S)-3-(2-butoxi)-1-metil-4-nitro-1H-pirazol se convirtieron en 179 mg de (S)-N-(3-(2-butoxi)-1-metil-1H-pirazol-4-il)formamida. MS (método E) m/z 198 [M+1]+; t= 0.95 min.

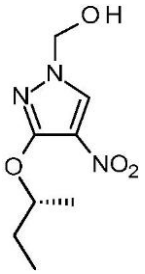
Compuesto intermedio 47: (R)-N-(3-(2-butoxi)-1-metil-1H-pirazol-4-il)formamida

Etapa 1 : Preparación de (R)-5-(2-butoxi)-4-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol



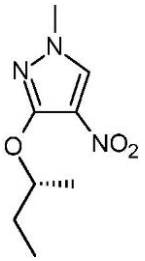
Siguiendo el procedimiento básico descrito en la etapa 3 del compuesto intermedio 29, 1 g de 5-cloro-4-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol se convirtió en 889 mg de (R)-5-(2-butoxi)-4-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol. MS (método F) m/z sin ionización; t= 2.14 min.

Etapa 2: Preparación de (R)-(5-(2-butoxi)-4-nitro-1H-pirazol-1-il)metanol



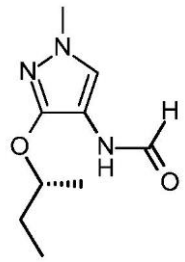
Siguiendo el procedimiento básico descrito en la etapa 4 del compuesto intermedio 29, 890 mg de (R)-5-(2-butoxi)-4-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol se convirtieron en 607 mg de (R)-(5-(2-butoxi)-4-nitro-1H-pirazol-1-il)metanol. MS (método E) m/z 216 [M+1]+; t=1.09 min.

Etapa 2: Preparación de (R)-3-(2-butoxi)-1-metil-4-nitro-1H-pirazol



Siguiendo el procedimiento básico descrito en la etapa 3 del compuesto intermedio 46, 620 mg de (R)-(5-(2-butoxi)-4-nitro-1H-pirazol-1-il)metanol se convirtieron en 440 mg de (R)-3-(2-butoxi)-1-metil-4-nitro-1H-pirazol. MS (método E) m/z 200 [M+1]+; t= 1.23 min.

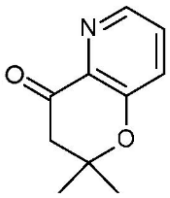
Etapa 3: Preparación de (R)-N-(3-(2-butoxi)-1-metil-1H-pirazol-4-il)formamida



Siguiendo el procedimiento básico descrito en la etapa 4 del compuesto intermedio 46, 440 mg de (R)-3-(2-butoxi)-1-metil-4-nitro-1H-pirazol se convirtieron en 175 mg de (R)-N-(3-(2-butoxi)-1-metil-1H-pirazol-4-il)formamida. MS (método E) m/z 198 [M+1]+; t= 0.95 min.

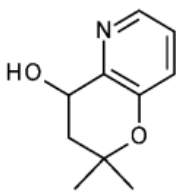
Compuesto intermedio 48: (N-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-b]piridin-8-il)formamida

Etapa 1 : Preparación de 2,2-dimetil-2,3-dihidro-4H-pirano[3,2-b]piridin-4-ona



Se añadieron 4.52 ml de pirrolidina (1.5 eq) a una solución de 5 g (1 eq) de 1-(3-hidroxipiridin-2-il)etan-1-ona en 100 ml de tolueno en un recipiente cerrado. La mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Después, se añadieron 5.4 ml (2 eq) de acetona y la mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 24 horas. Se añadieron otros 4 ml (1.5 eq) de acetona y la mezcla se agitó de nuevo durante 15 horas a temperatura ambiente, después se filtró sobre una almohadilla de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en ciclohexano del 0 al 100%, para dar 3.29 g de 2,2-dimetil-2,3-dihidro-4H-pirano[3,2-b]piridin-4-ona. MS (método F) m/z 178 [M+1]+; t=1.63 min.

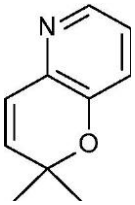
Etapa 2: Preparación de 2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-b]piridin-4-ol



Una solución de 1 g (1 eq) de 2,2-dimetil-2,3-dihidro-4H-pirano[3,2-b]piridin-4-ona

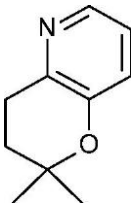
en 10 ml de etanol se añadió gota a gota a una solución de 160 mg (0.75 eq) de borohidruro sódico en 5 ml de etanol con agitación. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 horas, y después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 200 ml de acetato de etilo y se lavó con 150 ml de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y después se concentró al vacío, y el residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol en diclorometano del 0 al 5%, para dar 820 mg de 2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-b]piridin-4-ol. MS (método E) m/z 180 [M+1]+; t=0.34 min.

Etapa 3: Preparación de 2,2-dimetil-2H-pirano[3,2-b]piridina



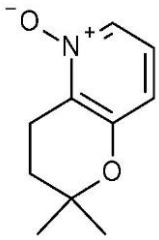
Una solución de 820 mg (1 eq) de 2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-b]piridin-4-ol y 87 mg (0.1 eq) de ácido para-toluenosulfónico hidrato en 50 ml de tolueno en un aparato Dean-Stark se calentó a reflujo durante 5 horas con eliminación constante de agua. Después de enfriar a temperatura ambiente y concentración al vacío, el residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol en diclorometano de 0 a 5%, para dar 442 mg de 2,2-dimetil-2H-pirano[3,2-b]piridina. MS (método E) m/z 162 [M+1]+; t=0.83 min.

Etapa 4: Preparación de 2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-b]piridina



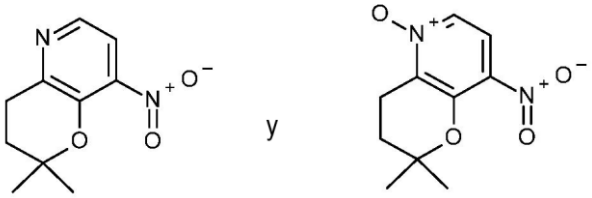
Una solución de 440 mg (1 eq) de 2,2-dimetil-2H-pirano[3,2-b]piridina en 15 ml de metanol se trató con 286 mg de paladio al 10% en peso sobre carbón (0.1 eq) a 2.5 bar de hidrógeno durante 1.5 horas en un aparato Parr. Después de filtración sobre decalita, aclarado con 30 ml de metanol y concentración al vacío, el residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en ciclohexano de 0 a 70%, para dar 445 mg de 2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-b]piridina. MS (método E) m/z 164 [M+1]+; t=0.68 min.

Etapa 5: Preparación de 5-óxido de 2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-b]piridina



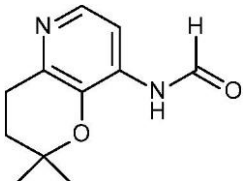
Se añadieron 1.78 g (2.1 eq) de ácido 3-cloroperbenzoico (pureza 70% en peso) a una solución de 560 mg (1 eq) de 2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-b]piridina en 250 ml de diclorometano a 0°C La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente, y después se lavó con 100 ml de una solución acuosa saturada de carbonato sódico, y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol en diclorometano de 0 a 5%, para dar 290 mg de 5-óxido de 2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-b]piridina. MS (método E) m/z 359[M+1]+; t=0.95 min.

Etapa 6: Preparación de 2,2-dimetil-8-nitro-3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-b]piridina y 5-óxido de 2,2-dimetil-8-nitro-3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-b]piridina



Se añadieron gota a gota 2 ml (28.6 eq) de ácido nítrico a una solución de 280 mg (1 eq) de 5-óxido de 2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-b]piridina en 2 ml de ácido acético. La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a 85°C y después se enfrió a temperatura ambiente, y se vertió sobre una mezcla de 200 g de hielo y 10 ml de una solución acuosa de hidróxido sódico 12 N. La capa acuosa se saturó con cloruro sódico y se extrajo tres veces con 150 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para dar 290 mg de una mezcla inseparable de 2,2-dimetil-8-nitro-3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-b]piridina y 5-óxido de 2,2-dimetil-8-nitro-3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-b]piridina. MS (método E) m/z 209 [M+1]+; t=1.26 min y m/z 225 [M+1]+; t=1.03 min.

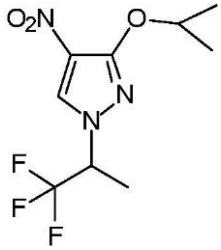
Etapa 7: Preparación de N-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-b]piridin-8-il)formamida



Siguiendo el procedimiento básico descrito en la etapa 3 del compuesto intermedio 31, 290 mg de 2,2-dimetil-8-nitro-3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-b]piridina y 5-óxido de 2,2-dimetil-8-nitro-3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-b]piridina se redujeron y formilaron para dar 150 mg de N-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-b]piridin-8-il)formamida. MS (método E) m/z 207 [M+1]+; t=1.07 min.

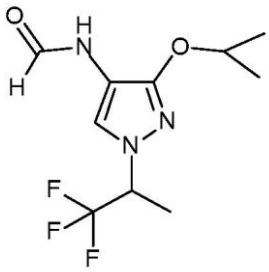
Compuesto intermedio 49: N-(3-isopropoxi-1-[(1R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1H-pirazol-4-il)formamida y N-(3-isopropoxi-1-[(1S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1H-pirazol-4-il)formamida

Etapa 1 : Preparación de 3-isopropoxi-4-nitro-1-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1H-pirazol (racémico)



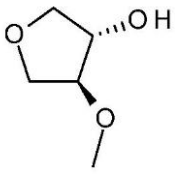
Se añadieron 1.74 g (1.5 eq) de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato de 1,1,1-trifluoropropan-2-ilo racémico (disponible comercialmente) y 1.22 g (3 eq) de carbonato potásico a una solución de 0.5 g (1 eq) de 3-isopropoxi-4-nitro-1H-pirazol (disponible comercialmente) en 2 ml de dimetilformamida. La mezcla se calentó a 80°C durante 1.5 horas, y después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió sobre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron al vacío. El residuo se recogió en éter dietílico y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró al vacío para dar 360 mg de 3-isopropoxi-4-nitro-1-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1H-pirazol racémico. MS (método D) m/z 268 [M+1]+; t=1.29 min.

Etapa 2: Preparación de N-(3-isopropoxi-1-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1H-pirazol-4-il)formamida (racémica)



Una solución de 550 mg (1 eq) de 3-isopropoxi-4-nitro-1-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1H-pirazol racémico en 80 ml de metanol se hidrogenó durante 1 hora a 2.5 bar de hidrogeno en presencia de 100 mg (0.05 eq) de paladio sobre carbón (10%). La mezcla se filtró sobre decalita con lavados con diclorometano y se concentró a presión reducida. Una solución del material bruto disuelto en 12 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota a una solución enfriada (0°C) de 777 µl de anhídrido acético (4 eq) en 632 µl de ácido fórmico (8 eq) que se había mezclado previamente durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora dejando que se calentara a temperatura ambiente, después se vertió sobre una solución acuosa de carbonato sódico al 10% y se agitó durante 15 minutos. La capa acuosa se separó y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptano de 0 a 20%, para dar 510 mg de N-(3-isopropoxi-1-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1H-pirazol-4-il)formamida racémica. MS (método D) m/z 266 [M+1]+; t=0.99 min.

Compuesto intermedio 50: (3S,4S)-4-Metoxitetrahidrofuran-3-ol



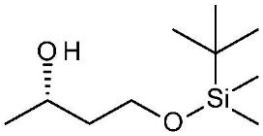
Se añadieron 7.5 g de lipasa AMANO AK (Ref. ALDRICH: lipasa Amano de *Pseudomonas fluorescens* 20 000 U/g; Número de catálogo: 534730-50G) a una solución de 30 g (1 eq) de una mezcla racémica de (3S,4S)-4-metoxitetrahidrofuran-3-ol y (3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-ol (compuesto intermedio 17 etapa 1) y 150 ml de acetato de vinilo en 300 ml de heptano. La suspensión se agitó durante 5 días a 22°C y después se filtró sobre una almohadilla de decalita. La torta de filtración se aclaró dos veces con 50 ml de acetato de etilo y el filtrado se concentró a presión reducida. El

residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en heptano del 30 al 90% para dar 11.72 g de (3S,4S)-4-metoxitetrahidrofuran-3-ol.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ en ppm: 2.61 (s ancho, 1H); 3.39 (s, 3H); 3.76 (m, 3H); 3.94 (dd, J=4.04 y 10 Hz, 1H); 4.05 (dd, J=4.3 y 9.7 Hz, 1H); 4.29 (m, 1H).

Compuesto intermedio 51: (R)-N-(2-metil-3,4-dihidro-2H-[1,4]dioxepino[2,3-b]piridin-9-il)formamida

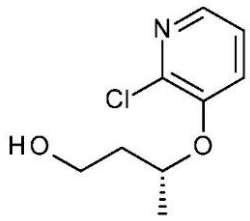
Etapa 1 : Preparación de (S)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)butan-2-ol



Se añadieron 4.07 g (1.1 eq) de imidazol a una solución de 5 g (1 eq) de (S)-butano-1,3-diol en 50 ml de N,N-dimetilformamida en atmósfera de argón. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadieron 9.2 g (1.1 eq) de cloruro de terc-butil-dimetilsililo. La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente, y después se diluyó con 150 ml de éter dietílico y 100 ml de agua. La capa orgánica se lavó tres veces con 50 ml de agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en ciclohexano del 0 al 10%, para dar 9 g de (S)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)butan-2-ol.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ en ppm: 0,1 (s, 6H); 0.89 (s, 9H); 1.19 (d, J=6.3 Hz, 3H); 1.64 (m, 2H); 3.30 (s ancho, 1H); 3.81 (m, 1H); 3.88 (m, 1H); 4.02 (m, 1H).

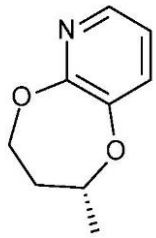
Etapa 2: Preparación de (R)-3-((2-cloropiridin-3-il)oxi)butan-1-ol



Se añadieron 9.11 g (1.1 eq) de trifenilfosfina y 6.45 ml (1.05 eq) de azodicarboxilato de diisopropilo sucesivamente gota a gota a una solución de 6.78 g (1.05 eq) de (S)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)butan-2-ol y 4.09 g (1 eq) de 2-cloropiridin-3-ol en 80 ml de tetrahidrofurano a 0°C. La mezcla de reacción se agitó 1 hora de 0°C a temperatura ambiente, y después se diluyó con 150 ml de éter dietílico y 100 ml de agua. La capa orgánica se lavó con 50 ml de agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en ciclohexano del 0 al 10%, para dar 8.24 g del compuesto intermedio sililado. El

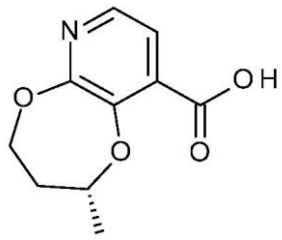
compuesto resultante se disolvió en 250 ml de acetonitrilo y 50 ml de una solución acuosa de cloruro de hidrógeno 1 N y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, después se vertió con cuidado sobre 200 ml de solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y 400 ml de diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en ciclohexano del 0 al 70%, para dar 4.4 g de (R)-3-((2-cloropiridin-3-il)oxi)butan-1-ol. MS (método F) m/z 202 [M+1]+; t=1.17 min.

Etapa 3: Preparación de (R)-2-metil-3,4-dihidro-2H-[1,4]dioxepino[2,3-b]piridina



Una solución de 2.5 g (1 eq) de (R)-3-((2-cloropiridin-3-il)oxi)butan-1-ol en 40 ml de 1-metil-2-pirrolidinona se añadió en 30 minutos a una suspensión de 644 mg (1.3 eq) de hidruro sódico (60% en peso en aceite mineral) en 50 ml de 1-metil-2-pirrolidinona a 95°C en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 90-100°C y después se enfrió a temperatura ambiente, y se vertió sobre 200 ml de una mezcla de éter dietílico y acetato de etilo 50/50 y 100 ml de agua. La capa acuosa se extrajo con 50 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se lavaron cuatro veces con 50 ml de agua, y después se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en ciclohexano del 0 al 50%, para dar 1 g de (R)-2-metil-3,4-dihidro-2H-[1,4]dioxepino[2,3-b]piridina. MS (método F) m/z 166 [M+1]+; t=1.11 min.

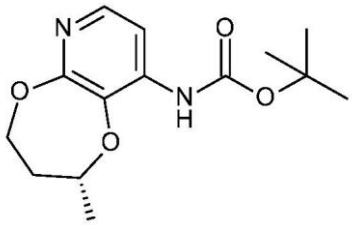
Etapa 4: Preparación de ácido (R)-2-metil-3,4-dihidro-2H-[1,4]dioxepino[2,3-b]piridina-9-carboxílico



Se añadieron lentamente 5.7 ml (1.5 eq) de una solución de butil-litio 1.6 N en heptano a una solución de 1 g (1 eq) de (R)-2-metil-3,4-dihidro-2H-[1,4]dioxepino[2,3-

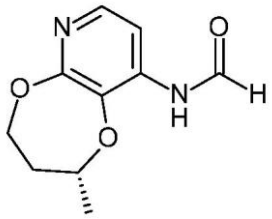
b]piridina en 30 ml de tetrahidrofurano anhidro a -60°C en atmósfera de argón mientras se mantenía la temperatura por debajo de -55°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora 30 minutos a -60°C. La temperatura se dejó subir suavemente a temperatura ambiente con agitación, después se diluyó con 50 ml de éter dietílico y 20 ml de agua. La capa orgánica se descartó y la capa acuosa básica se acidificó con 10 ml de una solución acuosa de ácido cítrico al 10%. Después de extracción 5 veces con una mezcla de diclorometano/isopropanol 75/25, las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se trituró en 10 ml de una mezcla de pentano/éter dietílico 60/40 para dar 390 mg de ácido (R)-2-metil-3,4-dihidro-2H-[1,4]dioxepino[2,3-b]piridina-9-carboxílico. MS (método F) m/z 210 [M+1]+; t=0.81 min.

Etapa 5: Preparación de (R)-(2-metil-3,4-dihidro-2H-[1,4]dioxepino[2,3-b]piridin-9-il)carbamato de terc-butilo



Se añadieron 316 µl (1.2 eq) de trietilamina y 503 µl (1.2 eq) de difenilfosforilazida a una solución de 395 mg (1 eq) de ácido (R)-2-metil-3,4-dihidro-2H-[1,4]dioxepino[2,3-b]piridina-9-carboxílico en 10 ml de tolueno anhidro y 10 ml de terc-butanol en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas 30 minutos a temperatura ambiente. Después se añadieron 7.6 mg de cloruro de cobre(II) (0.03 eq) y otros 10 ml de terc-butanol y la mezcla se agitó a 110°C durante 1 hora 30 minutos, y después se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con 30 ml de éter dietílico, 30 ml de acetato de etilo y 20 ml de agua. La capa orgánica se lavó con 10 ml de agua y 10 ml de salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en ciclohexano del 0 al 30%, para dar 450 mg de (R)-(2-metil-3,4-dihidro-2H-[1,4]dioxepino[2,3-b]piridin-9-il)carbamato de terc-butilo. MS (método F) m/z 281 [M+1]+; t=1.52 min.

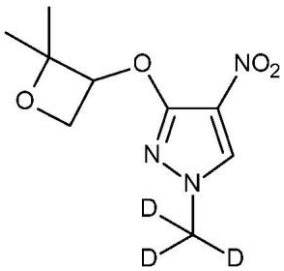
Etapa 6: Preparación de (R)-N-(2-metil-3,4-dihidro-2H-[1,4]dioxepino[2,3-b]piridin-9-il)formamida



Una solución de 450 mg (1 eq) de (R)-(2-metil-3,4-dihidro-2H-[1,4]dioxepino[2,3-b]piridin-9-il)carbamato de terc-butilo en 10 ml de diclorometano y 10 ml de ácido trifluoroacético se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró al vacío. El residuo se destiló azeotrópicamente tres veces con una mezcla de tolueno/tetrahidrofurano 50/50, después se recogió en 5 ml de tetrahidrofurano y se añadió a una solución previamente mezclada de 492 µl de ácido fórmico (8 eq) y 606 µl de anhídrido acético (4 eq). Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió sobre 20 ml de diclorometano y 10 ml de una solución acuosa de carbonato sódico al 10%. La mezcla bifásica se agitó enérgicamente durante 10 minutos y la capa acuosa se extrajo con otros 20 ml de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se trituró en 10 ml de una mezcla de pentano/éter dietílico 50/50 para dar 238 mg de (R)-N-(2-metil-3,4-dihidro-2H-[1,4]dioxepino[2,3-b]piridin-9-il)formamida. MS (método F) m/z 209 [M+1]+; t=0.84 min.

Compuesto intermedio 52: N-(3-((2,2-dimetiloxetan-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)formamida (racémica)

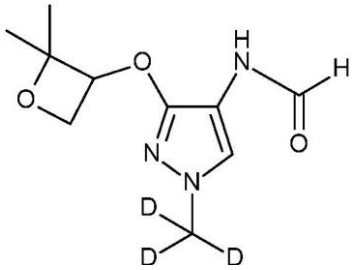
Etapa 1 : Preparación de 3-((2,2-dimetiloxetan-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-4-nitro-1H-pirazol (racémico)



Se añadieron 0.365 g (1.25 eq) de 2,2-dimetiloxetan-3-ol y 1.86 g (2 eq) de carbonato de cesio a una solución de 0.5 g (1 eq) de 1-(metil-d3)-3,4-dinitro-1H-pirazol (compuesto intermedio 21, etapa 1) en 25 ml de acetonitrilo. La mezcla se calentó a 80°C

durante 7 horas, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió sobre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en heptano al 20%, para dar 470 mg de 3-((2,2-dimetiloxetan-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-4-nitro-1H-pirazol (racémico). MS (método A) m/z 231 [M+1]+; t=1.66 min.

Etapa 2: N-(3-((2,2-dimetiloxetan-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)formamida (racémica)

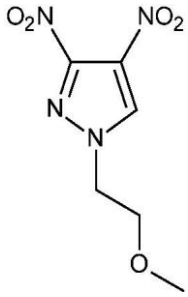


En un vial de microondas, una solución de 0.66 g (1 eq) de 3-((2,2-dimetiloxetan-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-4-nitro-1H-pirazol (racémico) en 15 ml de metanol se trató con 1.26 g (7 eq) de formiato amónico y 202 mg de paladio sobre carbón (10%) (0.07 eq). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 15 minutos. La mezcla se filtró sobre Celite con lavados con metanol, se concentró a presión reducida para dar 0.62 g de 3-((2,2-dimetiloxetan-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-amina (racémico). El material bruto se llevó a la siguiente etapa sin más purificación.

Una solución de 0.57 g (1 eq) de 3-((2,2-dimetiloxetan-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-amina (racémica) en 20 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota a una solución enfriada (0°C) de 1.16 g de anhídrido acético (4 eq) en 2.4 g de ácido fórmico (18 eq) que se había mezclado previamente durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con metanol en diclorometano al 5%, para dar 0.51 g de N-(3-((2,2-dimetiloxetan-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)formamida (racémico). MS (método A) m/z 229 [M+1]+; t=1.26 min.

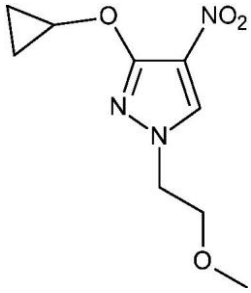
Compuesto intermedio 53: N-(3-ciclopropoxi-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)formamida

Etapa 1 : Preparación de 1-(2-metoxietil)-3,4-dinitro-1H-pirazol



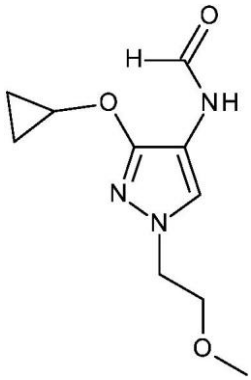
Se añadieron 1.21 g (1.4 eq) de 1-bromo-2-metoxi-etano y 1.75 g (2 eq) de carbonato potásico a una solución de 1 g (1 eq) de 3,4-dinitro-1H-pirazol (disponible comercialmente) en 10 ml de dimetilformamida. La mezcla se calentó a 80°C durante 5 horas, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió sobre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con diclorometano después metanol en diclorometano al 1%, para dar 1.0 g de 1-(2-metoxietil)-3,4-dinitro-1H-pirazol. MS (método B) t= 1.19 min; masa no detectada

Etapa 2: Preparación de 3-ciclopropoxi-1-(2-metoxietil)-4-nitro-1H-pirazol



Se añadieron 1.25 eq de ciclopropanol y 2 eq de carbonato de cesio a una solución de 0.98 g (1 eq) de 1-(2-metoxietil)-3,4-dinitro-1H-pirazol en 20 ml de acetonitrilo. La mezcla se calentó a 80°C durante 8 horas, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió sobre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en diclorometano al 10%, para dar 825 mg de 3-ciclopropoxi-1-(2-metoxietil)-4-nitro-1H-pirazol. MS (método B) m/z 228 [M+1]+; t=1.22 min.

Etapa 3: Preparación de N-(3-ciclopropoxi-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)formamida

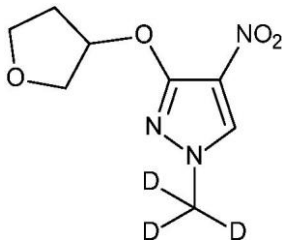


En un vial de microondas, una solución de 0.825 g (1 eq) de 3-ciclopropoxi-1-(2-metoxietil)-4-nitro-1H-pirazol en 10 ml de metanol se trató con 1.6 g (7 eq) de formiato amónico y 100 mg (0.025 eq) de paladio sobre carbón (10%). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 15 minutos. La mezcla se filtró sobre Celite con lavados con metanol, se concentró a presión reducida para dar 715 mg de 3-ciclopropoxi-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-amina. El material bruto se llevó a la siguiente etapa sin más purificación.

Una solución de 0.71 g (1 eq) de 3-ciclopropoxi-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-amina en 15 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota a una solución enfriada (0°C) de 1.47 g de anhídrido acético (4 eq) en 3 g de ácido fórmico (18 eq) que se había mezclado previamente durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y después se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con metanol en diclorometano al 5%, para dar 455 mg de N-(3-ciclopropoxi-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)formamida. MS (método A) m/z 226 [M+1]+; t= 1.21 min.

Compuesto intermedio 54: N-(1-(metil-d3)-3-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida (racémico)

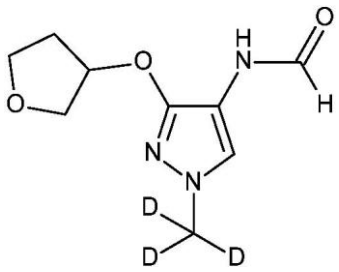
Etapa 1 : Preparación de 1-(metil-d3)-4-nitro-3-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol (racémico)



Se añadieron 0.38 g (1.25 eq) de tetrahidrofuran-3-ol y 2.23 g (2 eq) de carbonato

de cesio a una solución de 0.6 g (1 eq) de 1-(metil-d3)-3,4-dinitro-1H-pirazol (compuesto intermedio 21, etapa 1) en 12 ml de acetonitrilo. La mezcla se calentó a 80°C durante la noche después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió sobre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en diclorometano al 10%, para dar 245 mg de 1-(metil-d3)-4-nitro-3-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol. MS (método B) m/z 217 [M+1]+; t=0.97 min.

Etapa 2: Preparación de N-(1-(metil-d3)-3-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida (racémico)

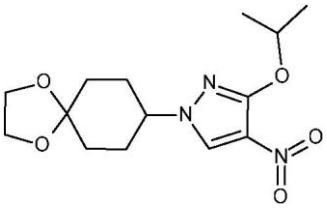


En un vial de microondas, una solución de 0.245 g (1 eq) de 1-(metil-d3)-4-nitro-3-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol en 4 ml de metanol se trató con 0.5 g (7 eq) de formiato amónico y 30 mg (0.025 eq) de paladio sobre carbón (10%). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 10 minutos. La mezcla se filtró sobre Celite con lavados con metanol, se concentró a presión reducida para dar 1-(metil-d3)-3-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-amina. El material bruto se llevó a la siguiente etapa sin más purificación.

Una solución de 0.21 g (1 eq) de 1-(metil-d3)-3-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-amina en 5 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota a una solución enfriada (0°C) de 0.47 g de anhídrido acético (4 eq) en 0.9 g de ácido fórmico (18 eq) que se había mezclado previamente durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos y después se concentró al vacío. El residuo se recogió en una mezcla de acetato de etilo y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con metanol en diclorometano al 5%, para dar 140 mg de N-(1-(metil-d3)-3-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida. MS (método A) m/z 215 [M+1]+; t=0.98 min.

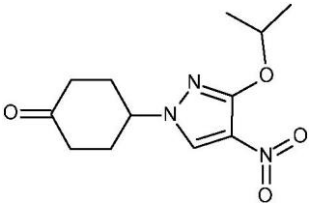
Compuesto intermedio 55 y 56: cis N-(1-((4-hidroxi-4-metilciclohexil)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)formamida y trans N-(1-((4-hidroxi-4-metilciclohexil)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)formamida

Etapa 1 : Preparación de 3-isopropoxi-4-nitro-1-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)-1H-pirazol



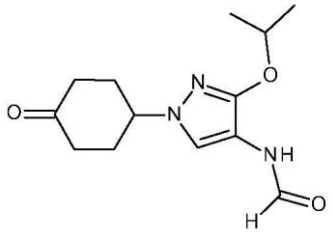
Se añadieron 4.6 g (1.5 eq) de trifenilfosfina a una solución de 2 g (1 eq) de 3-isopropoxi-4-nitro-1H-pirazol (disponible comercialmente) y 1.85 g (1 eq) de 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol en 30 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadieron 3.55 g (1.5 eq) de azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche después se diluyó con 100 ml de acetato de etilo y 50 ml de agua. Las dos fases se separaron. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se concentró al vacío y se purificó en sílice, eluyendo con acetato de etilo en diclorometano al 10% para dar 1.45 g de 3-isopropoxi-4-nitro-1-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)-1H-pirazol. MS (método B) m/z 312 [M+1]+; t= 1.61 min.

Etapa 2: Preparación de 4-(3-isopropoxi-4-nitro-1H-pirazol-1-il)ciclohexan-1-ona



En un vial de microondas, una solución de 0.7 g (1 eq) de 3-isopropoxi-4-nitro-1-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)-1H-pirazol en 12 ml de acetona y 2.5 ml de agua se trató con 0.68 g (1.2 eq) de para-toluenosulfonato de piridinio (PPTS). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 30 minutos. La mezcla se concentró a presión reducida y se recogió en 50 ml de acetato de etilo y 20 ml de agua. Las dos fases se separaron. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se concentró al vacío y se purificó en sílice, eluyendo con acetato de etilo en diclorometano al 10% para dar 500 mg de 4-(3-isopropoxi-4-nitro-1H-pirazol-1-il)ciclohexan-1-ona. MS (método B) m/z 268 [M+1]+; t=1.41 min.

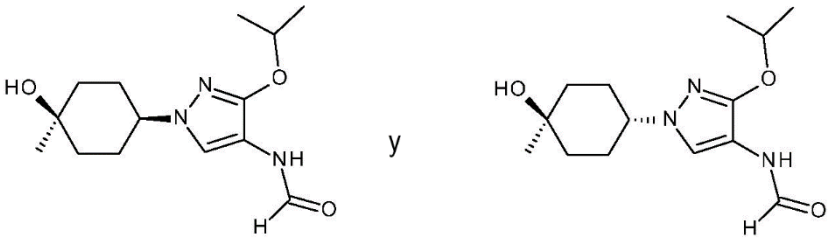
Etapa 3: Preparación de N-(3-isopropoxi-1-(4-oxociclohexil)-1H-pirazol-4-il)formamida



Se añadieron 800 mg de cloruro amónico (5 eq) y 836 mg de hierro (5 eq) a una solución de 800 mg de 4-(3-isopropoxi-4-nitro-1H-pirazol-1-il)ciclohexan-1-ona en 20 ml de etanol y 2.5 ml de agua. La mezcla de reacción se calentó a 80°C con agitación enérgica durante 90 minutos y la mezcla se filtró sobre Celite con lavados con etanol y se concentró a presión reducida.

Una solución del residuo en 5 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota a 0°C a una solución de 2.24 g de anhídrido acético (8 eq) en 4.4 g de ácido fórmico (35 eq) que se había mezclado previamente durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos y después se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con metanol en diclorometano al 5% para dar 170 mg de N-(3-isopropoxi-1-(4-oxociclohexil)-1H-pirazol-4-il)formamida. MS (método A) m/z 266 [M+1]+; t=1.55 min.

Etapa 4: Preparación de cis N-(1-((4-hidroxi-4-metilciclohexil)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)formamida y trans N-(1-((4-hidroxi-4-metilciclohexil)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)formamida

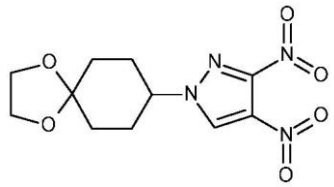


Se añadieron 311 µl de bromuro de metilmagnesio (3 M en tetrahidrofurano) (1.5 eq) a -78°C a una solución de 165 mg de N-(3-isopropoxi-1-(4-oxociclohexil)-1H-pirazol-4-il)formamida en 8 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 10 minutos, después se añadieron 104 ml de bromuro de metilmagnesio (3 M en tetrahidrofurano) (0.5 eq) y la mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora. La reacción se inactivó con 3 ml de una solución acuosa saturada de cloruro amónico y se extrajo con la

adición de 20 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se concentró a presión reducida y se purificó en sílice, eluyendo con metanol en diclorometano al 3% para dar 50 mg de N-(1-((4-hidroxi-4-metilciclohexil)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)formamida (cis) = compuesto intermedio 55. MS (método B) m/z 282 [M+1]+; t= 1.19 min, y 30 mg de N-(1-((4-hidroxi-4-metilciclohexil)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)formamida (trans) = compuesto intermedio 56. MS (método B) m/z 282 [M+1]+; t=1.1 min.

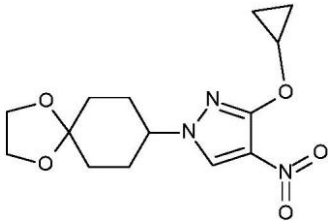
Compuesto intermedio 57 y 58: cis N-(3-ciclopropoxi-1-(hidroxi-4-metilciclohexil)-1H-pirazol-4-il)formamida y trans N-(3-ciclopropoxi-1-(hidroxi-4-metilciclohexil)-1H-pirazol-4-il)formamida

Etapa 1 : Preparación de 3,4-dinitro-1-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)-1H-pirazol



Se añadieron 10 g (1.5 eq) de trifenilfosfina a una solución de 4 g (1 eq) de 3,4-dinitro-1H-pirazol y 4 g (1 eq) de 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol en 60 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadieron 7.68 g (1.5 eq) de azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas y después se diluyó con 200 ml de acetato de etilo y 100 ml de agua. La capa orgánica se lavó con agua, con salmuera, se secó sobre sulfato magnésico, se concentró a presión reducida y se purificó en sílice, eluyendo con acetato de etilo en diclorometano al 10% para dar 1.6 g de 3,4-dinitro-1-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)-1H-pirazol. MS (método A) t=1.47 min - sin masa

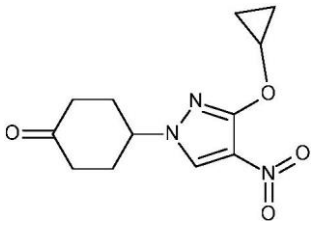
Etapa 2: Preparación de 3-ciclopropoxi-4-nitro-1-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)-1H-pirazol



Se añadieron 220 mg de ciclopropanol (1.25 eq) y 2 g de carbonato de cesio (2 eq) a una solución de 900 mg (1 eq) de 3,4-dinitro-1-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)-1H-

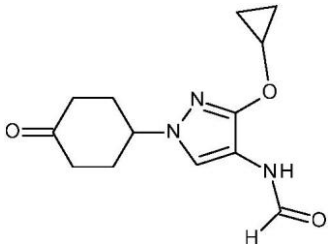
pirazol en 20 ml de acetonitrilo. La mezcla se calentó a 80°C durante 5 horas, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua, con salmuera y se secó sobre sulfato magnésico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en diclorometano al 10%, para dar 700 mg de 3-ciclopropoxi-4-nitro-1-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)-1H-pirazol. MS (método B) m/z 310 [M+1]+; t=1.51 min.

Etapa 3: Preparación de 4-(3-ciclopropoxi-4-nitro-1H-pirazol-1-il)ciclohexan-1-ona



En un vial de microondas, una solución de 0.7 g (1 eq) de 3-ciclopropoxi-4-nitro-1-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)-1H-pirazol en 12 ml de acetona y 2.5 ml de agua se trató con 0.68 g (1.2 eq) de para-toluenosulfonato de piridinio (PPTS). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 30 minutos. La mezcla se concentró a presión reducida, el residuo después se recogió en 50 ml de acetato de etilo y 20 ml de agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se concentró al vacío y se purificó en sílice, eluyendo con acetato de etilo en diclorometano al 10% para dar 500 mg de 4-(3-ciclopropoxi-4-nitro-1H-pirazol-1-il)ciclohexan-1-ona. MS (método B) m/z 266 [M+1]+; t=1.3 min.

Etapa 4: Preparación de N-(3-ciclopropoxi-1-(4-oxociclohexil)-1H-pirazol-4-il)formamida

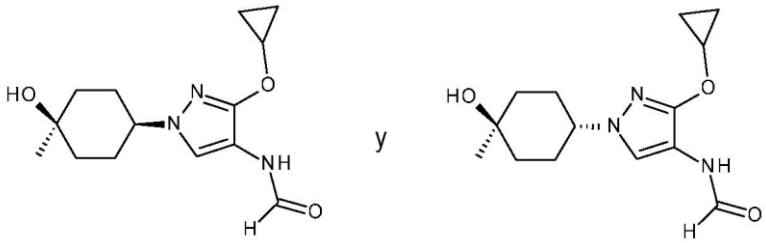


Se añadieron 363 mg de cloruro amónico (5 eq) y 380 mg de hierro (5 eq) a una solución de 360 mg de 4-(3-ciclopropoxi-4-nitro-1H-pirazol-1-il)ciclohexan-1-ona en 12 ml de etanol y 2 ml de agua. La mezcla de reacción se calentó a 80°C con agitación enérgica durante 90 minutos y la mezcla se filtró sobre Celite con lavados con etanol y se concentró a presión reducida.

Una solución del residuo en 12 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota a 0°C a una solución de 1.1 g de anhídrido acético (8 eq) en 2.2 g de ácido fórmico (35 eq) que

se había mezclado previamente durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con metanol en diclorometano al 5% para dar 80 mg de N-(3-ciclopropoxi-1-(4-oxociclohexil)-1H-pirazol-4-il)formamida. MS (método A) m/z 264 [M+1]+; t= 1.09 min.

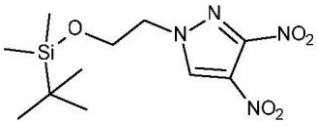
Etapa 5: Preparación de cis N-(3-ciclopropoxi-1-(hidroxi-4-metilciclohexil)-1H-pirazol-4-il)formamida y trans N-(3-ciclopropoxi-1-(hidroxi-4-metilciclohexil)-1H-pirazol-4-il)formamida



Se añadieron 380 µl de bromuro de metilmagnesio (3 M en tetrahidrofurano) (2.5 eq) a -78°C a una solución de 120 mg de N-(3-ciclopropoxi-1-(4-oxociclohexil)-1H-pirazol-4-il)formamida en 6 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 hora. Se añadieron 3 ml de una solución acuosa saturada de cloruro amónico y 20 ml de acetato de etilo. Se separaron las dos fases. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se concentró al vacío, y se purificó en sílice, eluyendo con metanol en diclorometano al 5% para dar 35 mg de N-(3-ciclopropoxi-1-(hidroxi-4-metilciclohexil)-1H-pirazol-4-il)formamida (cis) = compuesto intermedio 57. MS (método A) m/z 280 [M+1]+; t= 1.53 min, y 25 mg de N-(3-ciclopropoxi-1-(hidroxi-4-metilciclohexil)-1H-pirazol-4-il)formamida (trans) = compuesto intermedio 58. MS (método A) m/z 280 [M+1]+; t= 1.39 min.

Compuesto intermedio 59: N-(1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida

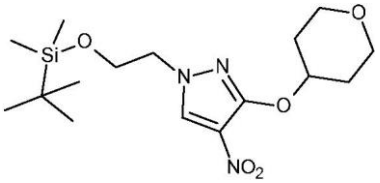
Etapa 1 : Preparación de 1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-3,4-dinitro-1H-pirazol



Se añadieron 1.97 g (1.3 eq) de 2-bromoetoxi-terc-butil-dimetil-silano y 1.75 g (2 eq) de carbonato potásico a una solución de 2 g (1 eq) de 3,4-dinitro-1H-pirazol (disponible comercialmente) en 20 ml de dimetilformamida. La mezcla se calentó a 80°C

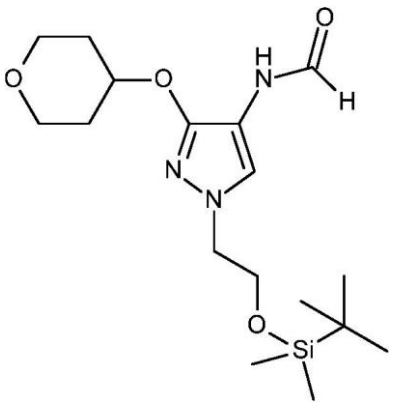
durante la noche después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en heptano al 20% después acetato de etilo en heptano al 50%, para dar 3.9 g de 1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-3,4-dinitro-1H-pirazol. MS (método A) t= 3.01 min, masa no detectada

Etapa 2: Preparación de 1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-nitro-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-1H-pirazol



Se añadieron 1.3 g de tetrahidropiran-4-ol (2 eq) y 4.2 g de carbonato de cesio (2 eq) a una solución de 2 g (1 eq) de 1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-3,4-dinitro-1H-pirazol en 100 ml de acetonitrilo. La mezcla se calentó a 80°C durante la noche después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en heptano al 20% y después acetato de etilo en heptano al 50%, para dar 385 mg de 1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-nitro-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-1H-pirazol. MS (método A) m/z 372 [M+1]+; t=2.92 min.

Etapa 3: Preparación de N-(1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida



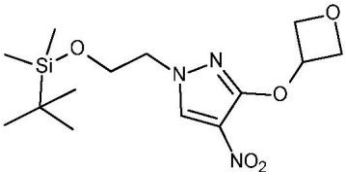
En un vial de microondas, una solución de 0.54 g (1 eq) de 1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-nitro-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-1H-pirazol en 10 ml de metanol se trató con 641 mg (7 eq) de formiato amónico y 150 mg de paladio sobre

carbón (10%). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 15 minutos. La mezcla se filtró sobre Celite con lavados con metanol, se concentró a presión reducida para dar 1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-1H-pirazol-4-amina. El material bruto se llevó a la siguiente etapa sin más purificación.

Una solución de (2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-1H-pirazol-4-amina en 10 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota a una solución enfriada (0°C) de 618 mg de anhídrido acético (4 eq) en 1.26 g de ácido fórmico (18 eq) que se había mezclado previamente durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con metanol en diclorometano al 5%, para dar 324 mg de N-(1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida. MS (método B) m/z 370[M+1]+; t=4.05 min.

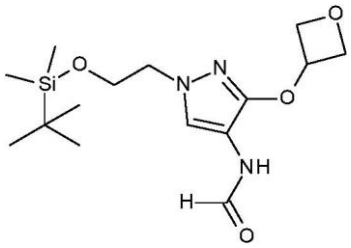
Compuesto intermedio 60: N-(1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)formamida

Etapa 1 : Preparación de 1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-nitro-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol



Se añadieron 176 mg de oxetan-3-ol (1.5 eq) y 1.03 g de carbonato de cesio (2 eq) a una solución de 500 mg (1 eq) de 1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-3,4-dinitro-1H-pirazol (etapa 1 del compuesto intermedio 59) en 25 ml de acetonitrilo. La mezcla se calentó a 80°C durante la noche, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió sobre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en heptano al 20% y después acetato de etilo en heptano al 50%, para dar 476 mg de 1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-nitro-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol. MS (método A) m/z 344 [M+1]+; t=2.8 min.

Etapa 2: Preparación de N-(1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)formamida

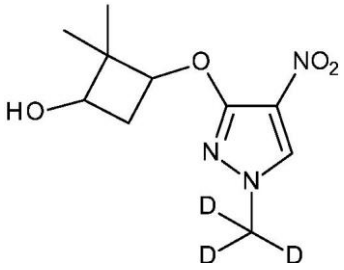


En un vial de microondas, una solución de 0.48 g (1 eq) de 1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-nitro-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol en 10 ml de metanol se trató con 612 mg (7 eq) de formiato amónico y 150 mg de paladio sobre carbón (10%). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 15 minutos. La mezcla se filtró sobre Celite con lavados con metanol, se concentró a presión reducida para dar 1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-amina.

La 1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-amina bruta en 10 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota a una solución enfriada (0°C) de 592 mg de anhídrido acético (4 eq) en 1.2 g de ácido fórmico (18 eq) que se había mezclado previamente durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con metanol en diclorometano al 5%, para dar 308 mg de N-(1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)formamida. MS (método A) m/z 342 [M+1]+; t=2.35 min

Compuesto intermedio 61: N-(3-(3-hidroxi-2,2-dimetilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)formamida

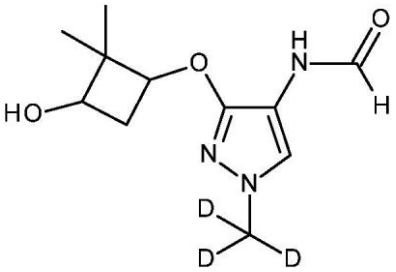
Etapa 1: Preparación de 2,2-dimetil-3-((1-(metil-d3)-4-nitro-1H-pirazol-3-il)oxi)ciclobutan-1-ol (racémico)



Se añadieron 690 mg de 2,2-dimetilciclobutano-1,3-diol (1.6 eq) y 2.4 g de carbonato de cesio (2 eq) a una solución de 650 mg (1 eq) de 1-(metil-d3)-3,4-dinitro-1H-

pirazol (compuesto intermedio 21, etapa 1) en 15 ml de acetonitrilo. La mezcla se calentó a 80°C durante la noche, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió sobre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en heptano al 20% y después acetato de etilo en heptano al 50%, para dar 298 mg de 2,2-dimetil-3-((1-(metil-d3)-4-nitro-1H-pirazol-3-il)oxi)ciclobutan-1-ol. MS (método A) m/z 345 [M+1]+; t=1.58 min.

Etapa 2: Preparación de N-(3-(3-hidroxi-2,2-dimetilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)formamida (racémica)

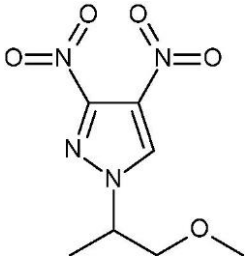


En un vial de microondas, una solución de 0.43 g (1 eq) de 2,2-dimetil-3-((1-(metil-d3)-4-nitro-1H-pirazol-3-il)oxi)ciclobutan-1-ol en 13 ml de metanol se trató con 768 mg (7 eq) de formiato amónico y 60 mg de paladio sobre carbón (10%). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 15 minutos. La mezcla se filtró sobre Celite con lavados con metanol, se concentró a presión reducida para dar el 3-((4-amino-1-(metil-d3)-1H-pirazol-3-il)oxi)-2,2-dimetilciclobutan-1-ol. El material bruto se llevó a la siguiente etapa sin más purificación.

Una solución de 3-((4-amino-1-(metil-d3)-1H-pirazol-3-il)oxi)-2,2-dimetilciclobutan-1-ol en 4 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota a una solución enfriada (0°C) de 800 mg de anhídrido acético (4 eq) en 1.62 g de ácido fórmico (18 eq) que se había mezclado previamente durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con metanol en diclorometano al 5% y después metanol en diclorometano al 10%, para dar 250 mg de N-(3-(3-hidroxi-2,2-dimetilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)formamida. MS (método A) m/z 243 [M+1]+; t=1.22 min.

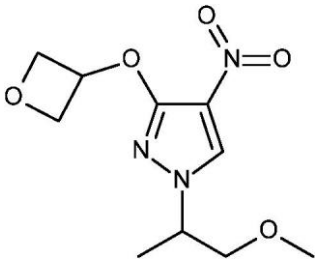
Compuesto intermedio 62: N-(1-(1-metoxipropan-2-il)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)formamida (racémico)

Etapa 1 : Preparación de 1-(1-metoxipropan-2-il)-3,4-dinitro-1H-pirazol (racémico)



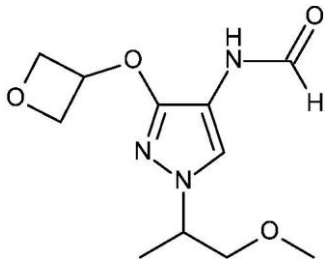
Se añadieron 987 mg (1.2 eq) de 2-yodo-1-metoxi-propano y 1.14 g (2 eq) de carbonato potásico a una solución de 650 mg (1 eq) de 3,4-dinitro-1H-pirazol (disponible comercialmente) en 10 ml de dimetilformamida. La mezcla se calentó a 80°C durante 6 horas después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió sobre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en heptano al 20% y después acetato de etilo en heptano al 50%, para dar 765 mg de 1-(1-metoxipropan-2-il)-3,4-dinitro-1H-pirazol. MS (método A) t= 1.97 min, masa no detectada.

Etapa 2: Preparación de 1-(1-metoxipropan-2-il)-4-nitro-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol (racémico)



Se añadieron 194 mg de oxetan-3-ol (1.5 eq) y 1.13 g de carbonato de cesio (2 eq) a una solución de 400 mg (1 eq) de 1-(1-metoxipropan-2-il)-3,4-dinitro-1H-pirazol en 20 ml de acetonitrilo. La mezcla se calentó a 80°C durante 3 horas después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió sobre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en heptano al 20% y después acetato de etilo en heptano al 50%, para dar 428 mg de 1-(1-metoxipropan-2-il)-4-nitro-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol. MS (método A) m/z 258 [M+1]+; t=1.87 min.

Etapa 3: Preparación de N-(1-(1-metoxipropan-2-il)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)formamida (racémica)

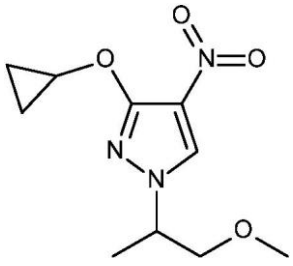


En un vial de microondas, una solución de 0.44 g (1 eq) de 1-(1-metoxipropan-2-il)-4-nitro-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol en 10 ml de metanol se trató con 750 mg (7 eq) de formiato amónico y 150 mg de paladio sobre carbón (10%). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 15 minutos. La mezcla se filtró sobre Celite con lavados con metanol, se concentró a presión reducida para dar 1-(1-metoxipropan-2-il)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-amina.

La 1-(1-metoxipropan-2-il)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-amina bruta en 10 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota a una solución enfriada (0°C) de 694 mg de anhídrido acético (4 eq) en 1.4 g de ácido fórmico (18 eq) que se había mezclado previamente durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con metanol en diclorometano al 5% y después metanol en diclorometano al 10%, para dar 365 mg de N-(1-(1-metoxipropan-2-il)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)formamida. MS (método A) m/z 256 [M+1]+; t=1.31 min.

Compuesto intermedio 63: N-(3-ciclopropoxi-1-(1-metoxipropan-2-il)-1H-pirazol-4-il)formamida (racémico)

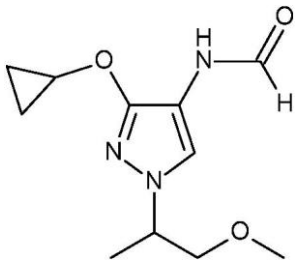
Etapa 1 : Preparación de 3-ciclopropoxi-1-(1-metoxipropan-2-il)-4-nitro-1H-pirazol (racémico)



Se añadieron 152 mg de ciclopropanol (1.5 eq) y 1.13 g de carbonato de cesio (2 eq) a una solución de 400 mg (1 eq) de 1-(1-metoxipropan-2-il)-3,4-dinitro-1H-pirazol

(etapa 1, compuesto intermedio 62) en 20 ml de acetonitrilo. La mezcla se calentó a 80°C durante la noche, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió sobre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en heptano al 20% y después acetato de etilo en heptano al 50%, para dar 434 mg de 3-ciclopropoxi-1-(1-metoxipropan-2-il)-4-nitro-1H-pirazol. MS (método B) m/z 242 [M+1]+; t= 1.4 min.

Etapa 2: Preparación de N-(3-ciclopropoxi-1-(1-metoxipropan-2-il)-1H-pirazol-4-il)formamida (racémica)

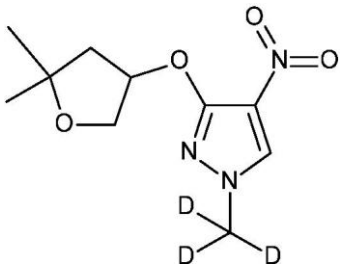


En un vial de microondas, una solución de 0.54 g (1 eq) de 3-ciclopropoxi-1-(1-metoxipropan-2-il)-4-nitro-1H-pirazol en 12 ml de metanol se trató con 977 mg (7 eq) de formiato amónico y 150 mg de paladio sobre carbón (10%). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 15 minutos. La mezcla se filtró sobre Celite con lavados con metanol, se concentró a presión reducida para dar 3-ciclopropoxi-1-(1-metoxipropan-2-il)-1H-pirazol-4-amina.

La 3-ciclopropoxi-1-(1-metoxipropan-2-il)-1H-pirazol-4-amina bruta en 10 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota a una solución enfriada (0°C) de 903 mg de anhídrido acético (4 eq) en 1.8 g de ácido fórmico (18 eq) que se había mezclado previamente durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con metanol en diclorometano al 5%, para dar 364 mg de N-(3-ciclopropoxi-1-(1-metoxipropan-2-il)-1H-pirazol-4-il)formamida. MS (método A) m/z 240 [M+1]+; t=1.48 min.

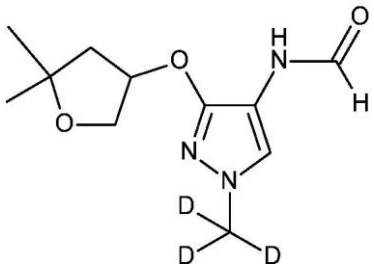
Compuesto intermedio 64: N-(3-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)formamida (racémico)

Etapa 1 : Preparación de 3-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-4-nitro-1H-pirazol (racémico)



Se añadieron 465 mg de 5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-ol (1.25 eq) y 1.7 g de carbonato de cesio (2 eq) a una solución de 650 mg (1 eq) de 1-(metil-d3)-3,4-dinitro-1H-pirazol (compuesto intermedio 21, etapa 1) en 25 ml de acetonitrilo. La mezcla se calentó a 80°C durante la noche y después se añadieron 200 mg de 5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-ol. La mezcla se calentó a 80°C durante 24 horas, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió sobre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en diclorometano al 20% y después acetato de etilo en diclorometano al 50%, para dar 292 mg de 3-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-4-nitro-1H-pirazol. MS (método A) m/z 245 [M+1]+; t= 1.78 min.

Etapa 2: Preparación de N-(3-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)formamida (racémico)

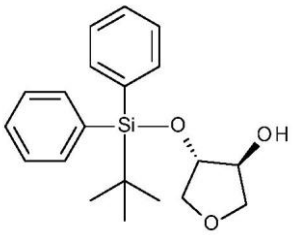


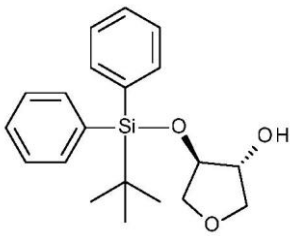
En un vial de microondas, una solución de 0.49 g (1 eq) de 3-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-4-nitro-1H-pirazol en 10 ml de metanol se trató con 875 mg (7 eq) de formiato amónico y 150 mg de paladio sobre carbón (10%). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 15 minutos. La mezcla se filtró sobre Celite con lavados con metanol, se concentró a presión reducida para dar 3-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-amina.

La 3-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-amina bruta en 10 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota a una solución enfriada (0°C) de 808 mg de anhídrido acético (4 eq) en 1.64 g de ácido fórmico (18 eq) que se había mezclado previamente durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con metanol en diclorometano al 5%, para dar 250 mg de N-(3-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)formamida. MS (método A) m/z 243 [M+1]+; t=1.38 min.

Compuesto intermedio 65: N-(1-(metil-d3)-3-(((3R,4R)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida y N-(1-(metil-d3)-3-(((3S,4S)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida (racémica)

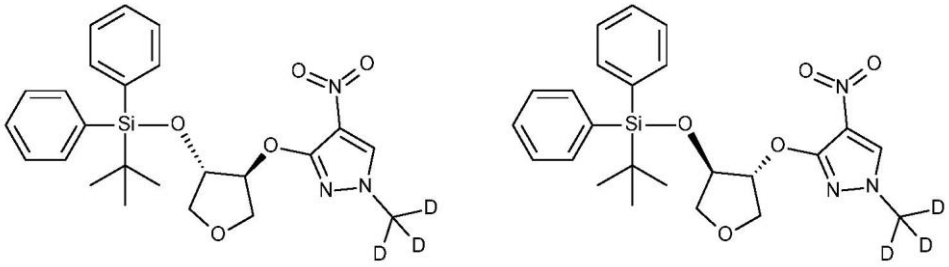
Etapa 1 : Preparación de (3S,4S)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)tetrahidrofuran-3-ol y (3R,4R)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)tetrahidrofuran-3-ol (racémico)





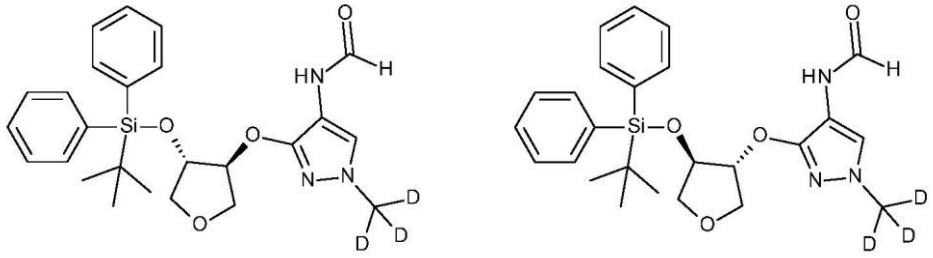
A una solución de 2.4 g de trans-tetrahidrofuran-3,4-diol (disponible comercialmente) (1 eq) en 70 ml de acetonitrilo se añadieron 2.36 g de imidazol (1.5 eq) y 6 g de terc-butil-cloro-difenil-silano (0.94 eq). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 22 horas. La reacción se inactivó por adición de 60 ml de agua. Se añadieron 200 ml de diclorometano y se separaron las dos fases. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico y se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol en diclorometano del 2 al 10% para dar 4.3 g de (3S,4S)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)tetrahidrofuran-3-ol y (3R,4R)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)tetrahidrofuran-3-ol. MS (método A) t=2.91 min - masa no detectada.

Etapa 2: Preparación de 1-(metil-d3)-3-(((3S,4S)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)tetrahidrofuran-3-il)oxi)-4-nitro-1H-pirazol y 1-(metil-d3)-3-(((3R,4R)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)tetrahidrofuran-3-il)oxi)-4-nitro-1H-pirazol (racémico)



Se añadieron 2.17 g de (3S,4S)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)tetrahidrofuran-3-ol y (3R,4R)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)tetrahidrofuran-3-ol (1.1 eq) y 3.7 g de carbonato de cesio (2 eq) a una solución de 1.01 g (1 eq) de 1-(metil-d3)-3,4-dinitro-1H-pirazol (compuesto intermedio 21, etapa 1) en 50 ml de acetonitrilo. La mezcla se calentó a 80°C durante la noche, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió sobre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con DCM y después acetato de etilo en diclorometano al 20%, para dar 1.23 g de 1-(metil-d3)-3-(((3S,4S)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)tetrahidrofuran-3-il)oxi)-4-nitro-1H-pirazol y 1-(metil-d3)-3-(((3R,4R)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)tetrahidrofuran-3-il)oxi)-4-nitro-1H-pirazol (racémico). MS (método B) m/z 471 [M+1]+; t=2.16 min.

Etapa 3: Preparación de N-(1-(metil-d3)-3-(((3R,4R)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida y N-(1-(metil-d3)-3-(((3S,4S)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida (racémica)



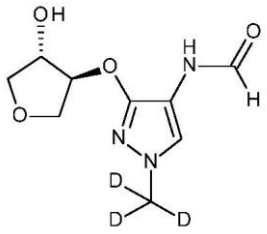
En un vial de microondas, una solución de 0.7 g (1 eq) de 1-(metil-d3)-3-(((3S,4S)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)tetrahidrofuran-3-il)oxi)-4-nitro-1H-pirazol y 1-(metil-d3)-3-(((3R,4R)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)tetrahidrofuran-3-il)oxi)-4-nitro-1H-pirazol (racémico) en 20 ml de metanol se trató con 657 mg (7 eq) de formiato amónico y 250

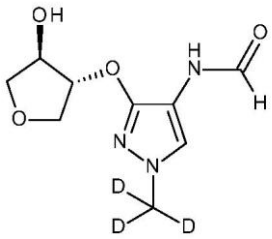
mg de paladio sobre carbón (10%). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 15 minutos. La mezcla se filtró sobre Celite con lavados con metanol, se concentró a presión reducida para dar la 1-(metil-d3)-3-(((3R,4R)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-amina y 1-(metil-d3)-3-(((3S,4S)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-amina (racémica).

La 1-(metil-d3)-3-(((3R,4R)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-amina y 1-(metil-d3)-3-(((3S,4S)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-amina (racémica) bruta en 10 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota a una solución enfriada (0°C) de 607 mg de anhídrido acético (4 eq) en 1.23 g de ácido fórmico (18 eq) que se había mezclado previamente durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con metanol en diclorometano al 5%, para dar 819 mg de N-(1-(metil-d3)-3-(((3R,4R)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida y N-(1-(metil-d3)-3-(((3S,4S)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida (racémico). MS (método A) m/z 469 [M+1]+; t=3 min.

Compuesto intermedio 66: N-(1-(metil-d3)-3-((4-oxotetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida (racémica)

Etapa 1: Preparación de N-(3-(((3S,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)formamida y N-(3-(((3R,4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)formamida (racémica)

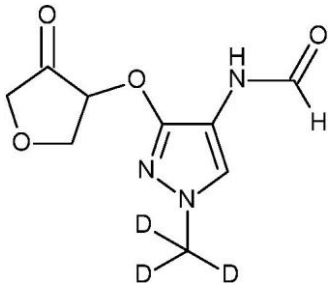




Se añadieron 6.4 ml de fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF) (1.5 eq) a una solución de 2 g de una mezcla racémica de N-(1-(metil-d3)-3-(((3R,4R)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida y N-(1-(metil-d3)-3-(((3S,4S)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida (1 eq) en 50 ml de THF enfriado a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y después se concentró a presión reducida. El residuo se

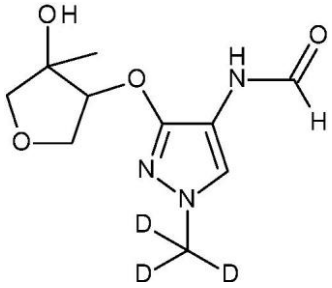
purificó en gel de sílice, eluyendo con metanol en diclorometano al 10%, para dar 913 mg de N-(3-(((3S,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)formamida y N-(3-(((3R,4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)formamida (racémica). MS (método A) m/z 231 [M+1]+; t= 0.62 min

Etapa 2: Preparación de N-(1-(metil-d3)-3-((4-oxotetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida (racémica)



Se añadió dimetilsulfóxido (2.4 eq) en solución en 4 ml de diclorometano a -78°C a una solución de 893 mg de cloruro de oxalilo (1.2 eq) en 10 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 15 minutos y después se añadieron 1.35 g de N-(3-(((3S,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)formamida y N-(3-(((3R,4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)formamida (racémica) (1 eq) en 4 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 45 minutos, después se añadieron 3 g de trietilamina (5 eq) y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 hora y 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en diclorometano del 0% al 100%, para dar 460 mg de N-(1-(metil-d3)-3-((4-oxotetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida (racémico). MS (método B) m/z 229 [M+1]+; t= 0.72 min.

Etapa 3: Preparación de N-(3-((4-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)formamida (racémica)

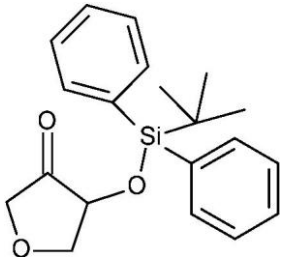


Se añadieron 754 ml de bromuro de metilmagnesio (3 M en tetrahidrofurano) (2 eq) a 0°C a una solución de 258 mg de N-(1-(metil-d3)-3-((4-oxotetrahidrofuran-3-il)oxi)-

1H-pirazol-4-il)formamida en 8 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora, después se inactivó con 10 ml de una solución acuosa saturada de cloruro amónico y se extrajo con 20 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se concentró a presión reducida y se purificó en sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptano del 0 al 50% para dar 37 mg de N-(3-((4-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)formamida. MS (método A) m/z 245 [M+1]+; t= 1.06 min.

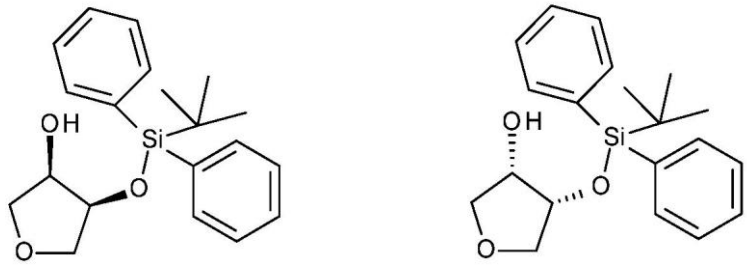
Compuesto intermedio 67: N-(1-(metil-d3)-3-(((3R,4S)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida y N-(1-(metil-d3)-3-(((3S,4R)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida (racémica)

Etapa 1 : Preparación de 4-((terc-butildifenilsilil)oxi)dihidrofuran-3(2H)-ona (racémica)



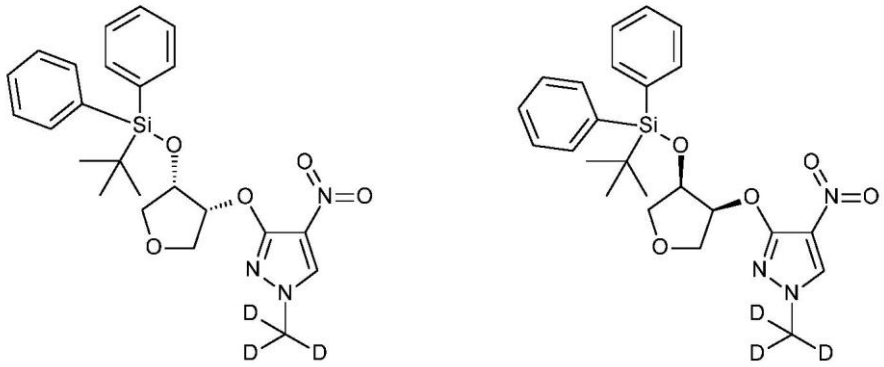
A una solución de 3.42 g de 4-((terc-butildifenilsilil)oxi)tetrahidrofuran-3-ol (racémico) (etapa 1, compuesto intermedio 65) (1 eq) en 70 ml de diclorometano se añadieron 4.65 g de periodinano de Dess-Martin (1.1 eq). La mezcla de reacción se agitó a 35°C durante 3 horas después se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con diclorometano. La capa acuosa se separó y se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptano de (0/100) a (50/50) para dar 2.87 g de 4-((terc-butildifenilsilil)oxi)dihidrofuran-3(2H)-ona (racémica). MS (método B) t= 2.13 min; masa no detectada

Etapa 2: Preparación de (3R,4S)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)tetrahidrofuran-3-ol y (3S,4R)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)tetrahidrofuran-3-ol (racémico)



Se añadieron 100 mg de borohidruro sódico (0.7 eq) a 0°C a una solución de 1.3 g de 4-((terc-butildifenilsilil)oxi)dihidrofuran-3(2H)-ona (racémica) (1 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos y se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptano de (80/20) a (50/50), para dar 500 mg de (3R,4S)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)tetrahidrofuran-3-ol y (3S,4R)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)tetrahidrofuran-3-ol (racémico). MS (método B) t=1.99 min;

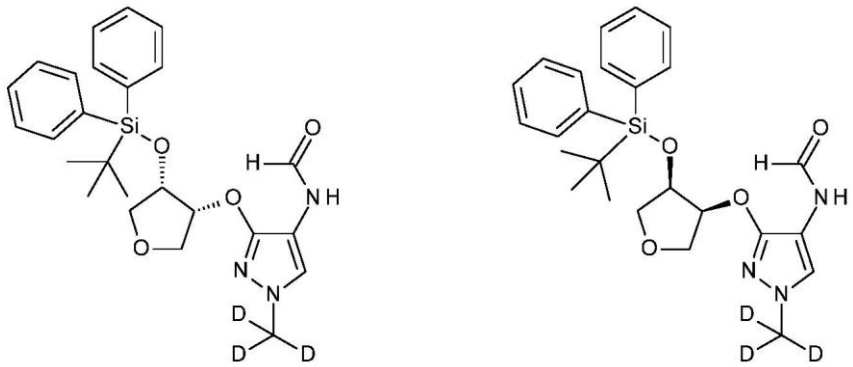
Etapa 3: Preparación de 1-(metil-d3)-3-(((3R,4S)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)tetrahidrofuran-3-il)oxi)-4-nitro-1H-pirazol y 1-(metil-d3)-3-(((3S,4R)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)tetrahidrofuran-3-il)oxi)-4-nitro-1H-pirazol



Se añadieron 668 mg de (3R,4S)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)tetrahidrofuran-3-ol y (3S,4R)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)tetrahidrofuran-3-ol (1 eq) y 1.3 g de carbonato de cesio (2 eq) a una solución de 380 mg (1 eq) de 1-(metil-d3)-3,4-dinitro-1H-pirazol (compuesto intermedio 21, etapa 1) en 25 ml de acetonitrilo. La mezcla se calentó a 80°C durante la noche, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió sobre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con diclorometano y después acetato de etilo en diclorometano al 20%, para dar 291 mg de 1-(metil-d3)-3-

(((3R,4S)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)tetrahidrofuran-3-il)oxi)-4-nitro-1H-pirazol y 1-(metil-d3)-3-(((3S,4R)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)tetrahidrofuran-3-il)oxi)-4-nitro-1H-pirazol (racémico) - pureza estimada de 45%. El material bruto se llevó a la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 4: Preparación de N-(1-(metil-d3)-3-(((3R,4S)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida y N-(1-(metil-d3)-3-(((3S,4R)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida (racémica)

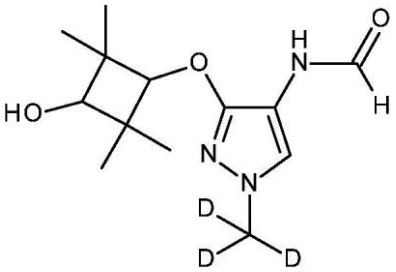


En un vial de microondas, una solución de 0.3 g (1 eq) de 1-(metil-d3)-3-(((3R,4S)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)tetrahidrofuran-3-il)oxi)-4-nitro-1H-pirazol y 1-(metil-d3)-3-(((3S,4R)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)tetrahidrofuran-3-il)oxi)-4-nitro-1H-pirazol (racémico) - pureza estimada de 45% - en 10 ml de metanol se trató con 271 mg (13 eq) de formiato amónico y 100 mg de paladio sobre carbón (10%). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 15 minutos. La mezcla se filtró sobre Celite con lavados con metanol, se concentró a presión reducida para dar 1-(metil-d3)-3-(((3R,4S)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-amina y 1-(metil-d3)-3-(((3S,4R)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-amina.

La 1-(metil-d3)-3-(((3R,4S)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-amina y 1-(metil-d3)-3-(((3S,4R)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-amina bruta en 10 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota a una solución enfriada (0°C) de 93 mg de anhídrido acético (4 eq) en 188 mg de ácido fórmico (18 eq) que se había mezclado previamente durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con metanol en diclorometano del 0% al 10%, para dar 84 mg de N-(1-(metil-d3)-3-(((3R,4S)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida y N-(1-(metil-d3)-3-

(((3S,4R)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida (racémico). MS (método A) m/z 469 [M+1]+; t=2.79 min.

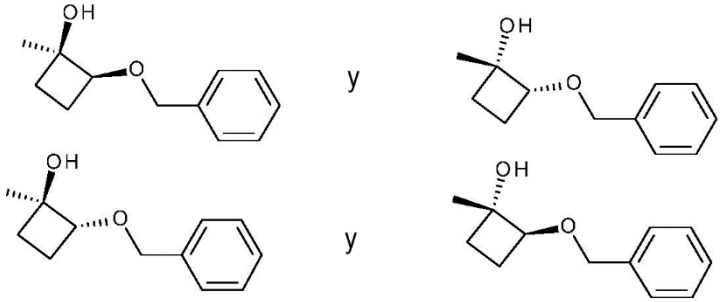
Compuesto intermedio 68: N-(3-(3-hidroxi-2,2,4,4-tetrametilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)formamida



Siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto intermedio 61, sustituyendo el 2,2-dimetilciclobutano-1,3-diol por 2,2,4,4-tetrametilciclobutano-1,3-diol, se obtuvieron 259 mg de N-(3-(3-hidroxi-2,2,4,4-tetrametilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)formamida. MS (método B) m/z 471 [M+1]+; t=1.05 min y m/z 471 [M+1]+; t=1.08 min.

Compuesto intermedio 69: N-(3-(2-hidroxi-2-metilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)formamida (cis racémico)

Etapa 1 : Preparación de 2-(benciloxi)-1-metilciclobutan-1-ol (cis racémico) y 2-(benciloxi)-1-metilciclobutan-1-ol (trans racémico)

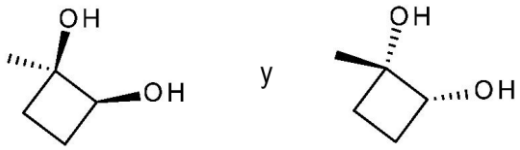


Se añadieron 14.2 ml de bromuro de metilmagnesio (3 M en tetrahidrofurano) (1.5 eq) a -78°C a una solución de 5 g de 2-benciloxiciclobutanona (disponible comercialmente) en 120 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas después se inactivó con 100 ml de una solución acuosa saturada de cloruro amónico y se extrajo con 200 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se concentró a presión reducida, y se purificó en sílice, eluyendo con acetato de etilo en heptano al 20% para dar 2.64 g de 2-

(benciloxi)-1-metilciclobutan-1-ol (cis racémico) y 1.32 g de 2-(benciloxi)-1-metilciclobutan-1-ol (trans racémico).

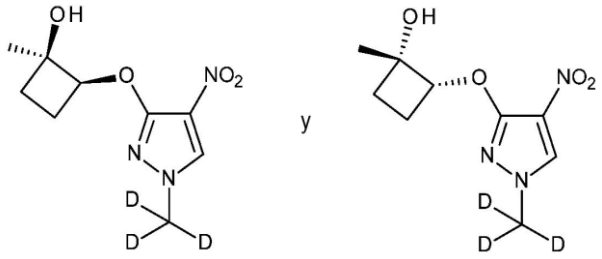
MS (método A) t= 2.08 min; masa no detectada (cis racémico) y t=1.92 min; masa no detectada (trans racémico).

Etapa 2: Preparación de 1-metilciclobutano-1,2-diol (cis racémico)



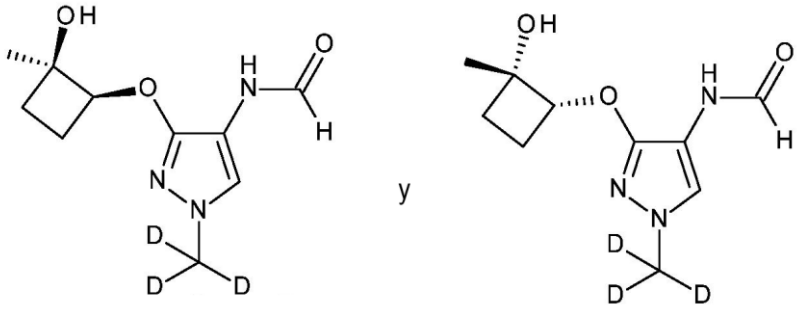
Una solución de 500 mg de 2-(benciloxi)-1-metilciclobutan-1-ol (cis racémico) en 20 ml de metanol se trató con 200 mg de paladio sobre carbón (10%) a 4.5 bar de hidrógeno durante 10 horas. La mezcla se filtró con lavados con diclorometano y se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en diclorometano y se concentró a presión reducida dos veces para dar 258 mg de 1-metilciclobutano-1,2-diol (cis racémico). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ en ppm: 1.30 (s, 3H); 1.76 (m, 1H); 1.82 (m, 1H); 1.94 (m, 1H); 2.09 (m, 1H); 2.97 (s ancho, 2H); 3.92 (t ancho, J= 6 Hz, 1H).

Etapa 3: Preparación de 1-metil-2-((1-(metil-d3)-4-nitro-1H-pirazol-3-il)oxi)ciclobutan-1-ol (cis racémico)



Se añadieron 204 mg (1.4 eq) de 1-metilciclobutano-1,2-diol (cis racémico) y 395 mg (2 eq) de carbonato potásico a una solución de 250 mg (1 eq) de 1-(metil-d3)-3,4-dinitro-1H-pirazol (compuesto intermedio 21, etapa 1) en 12 ml de acetonitrilo en un tubo con tapón de rosca. La mezcla se calentó a 80°C durante 45 h, después se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en ciclohexano del 0 al 60%, para dar 126 mg de 1-metil-2-((1-(metil-d3)-4-nitro-1H-pirazol-3-il)oxi)ciclobutan-1-ol (cis racémico). MS (método F) m/z 231 [M+1]+; t=1.18 min.

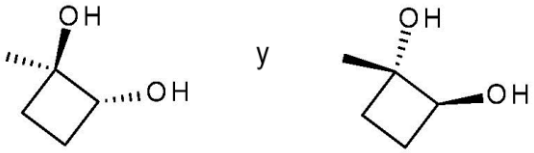
Etapa 4: Preparación de N-(3-(2-hidroxi-2-metilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)formamida (cis racémico)



Una solución de 150 mg de 1-metil-2-((1-(metil-d3)-4-nitro-1H-pirazol-3-il)oxi)ciclobutan-1-ol (cis racémico) en 20 ml de metanol y 20 ml de acetato de etilo se trató con 50 mg de paladio sobre carbón (10%) a 3 bar de hidrógeno durante 2 h. La mezcla se filtró con lavados con acetato de etilo y se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en 2 ml de THF y se añadió a 0°C a una mezcla de 0.25 ml de anhídrido acético y 0.2 ml de ácido fórmico que se había mezclado previamente durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 h a 0°C, después se inactivó con 20 ml de acetato de etilo y 20 ml de carbonato sódico acuoso al 10% con agitación enérgica. La capa acuosa se extrajo 4 veces con 5 ml de diclorometano y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para dar 145 mg de N-(3-(2-hidroxi-2-metilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)formamida (cis racémico). MS (método F) m/z 229 [M+1]+; t=0.24 y 1.08 min (pico grande que se desdobla).

Compuesto intermedio 70: N-(3-(2-hidroxi-2-metilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)formamida (trans racémico).

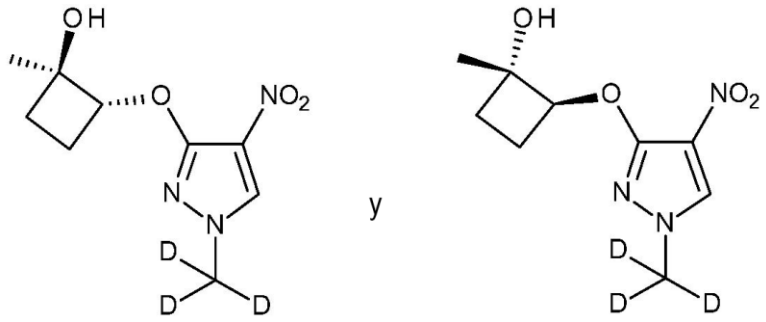
Etapa 1 : Preparación de 1-metilciclobutano-1,2-diol (trans racémico)



Siguiendo la etapa 2 del ejemplo 69, 900 mg de 2-benciloxi-1-metil-ciclobutanol (trans racémico) dieron 480 mg de 1-metilciclobutano-1,2-diol (trans racémico).

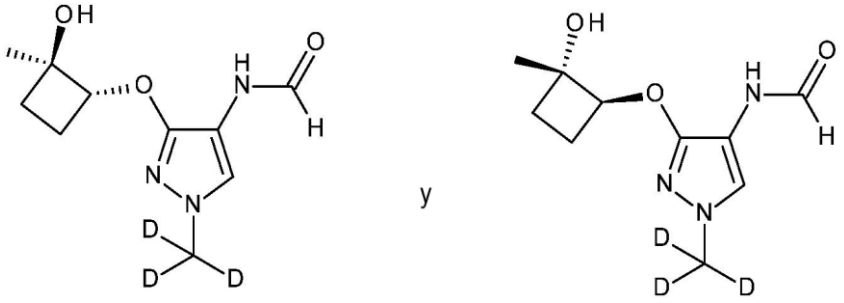
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ en ppm: 1.29 (s, 3H); 1.35 (t, J= 10 Hz, 1H); 1.54 (q, J= 11 Hz, 1H); 1.77 (t, J= 10 Hz, 1H); 2.05 (m, 1H); 2.79 (s, 2H); 4.07 (t, J= 8.5 Hz, 1H).

Etapa 2: Preparación de 1-metil-2-((1-(metil-d3)-4-nitro-1H-pirazol-3-il)oxi)ciclobutan-1-ol (trans racémico)



Siguiendo la etapa 3 del ejemplo 69, 300 mg de 1-metilciclobutano-1,2-diol (trans racémico) dieron 108 mg de 1-metil-2-((1-(metil-d3)-4-nitro-1H-pirazol-3-il)oxi)ciclobutan-1-ol (trans racémico). MS (método F) m/z 231 [M+1]+; t= 1.21 min.

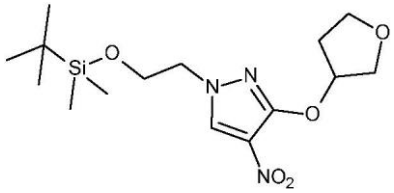
Etapa 3: Preparación de N-(3-(2-hidroxi-2-metilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)formamida (trans racémico).



Siguiendo la etapa 4 del ejemplo 69, 108 mg de 1-metil-2-((1-(metil-d3)-4-nitro-1H-pirazol-3-il)oxi)ciclobutan-1-ol (trans racémico) dieron 96 mg de N-(3-(2-hidroxi-2-metilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)formamida (trans racémico). MS (método F) m/z 229 [M+1]+; t=0.93 min.

Compuesto intermedio 71: N-(1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-3-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida (racémico).

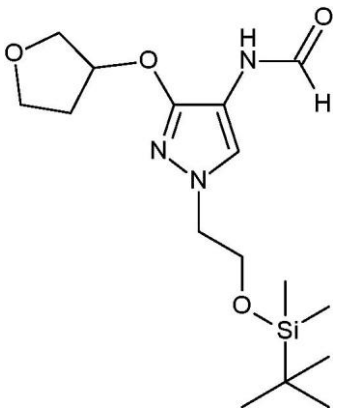
Etapa 1 Preparación de 1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-nitro-3-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol (racémico)



Siguiendo la etapa 1 del ejemplo 60, 1.4 g de 1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-3,4-

dinitro-1H-pirazol (1 eq) y 580 mg (1.5 eq) de tetrahidrofuran-3-ol (racémico) dieron 863 mg de 1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-nitro-3-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol (racémico). MS (método E) m/z 358 [M+1]+; t=1.64 min.

Etapa 2: Preparación de N-(1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-3-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida (racémica)

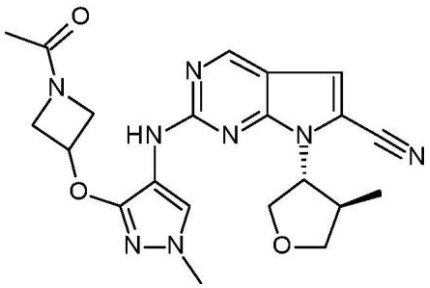


Siguiendo la etapa 2 del ejemplo 60, 580 mg de 1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-nitro-3-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol (1 eq) dieron 389 mg de N-(1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-3-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida (racémico). MS (método E) m/z 356 [M+1]+; t=1.42 min.

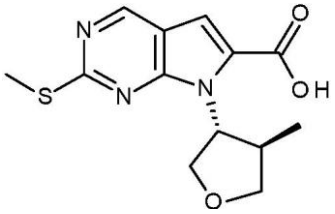
EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se proporcionan para describir la descripción con detalles adicionales. Estos ejemplos ilustran métodos adecuados de síntesis de compuestos representativos de esta descripción. Se ha asignado la configuración absoluta para algunos de los compuestos descritos en los ejemplos, salvo que se indique específicamente. Cuando un compuesto descrito en los ejemplos se ha obtenido como un solo diastereoisómero o enantiómero pero no se ha determinado la configuración absoluta, dicho compuesto se indica como “configuración absoluta desconocida”. Cuando un compuesto descrito en los ejemplos se ha obtenido como una mezcla, dicho compuesto se indica como “mezcla”.

Ejemplo 1: 2-[[3-(1-acetilazetidin-3-il)oxi-1-metil-pirazol-4-il]amino]-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo

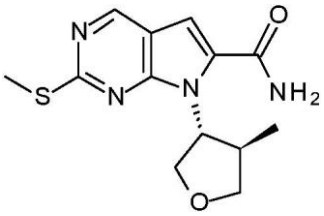


Etapa 1: Preparación de ácido 2-metilsulfanil-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico



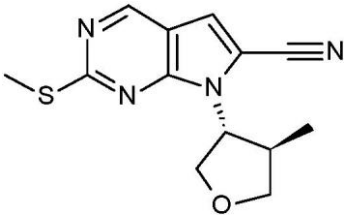
Se añadieron 3.6 g (1 eq) de 2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo (compuesto intermedio 1) a una solución de 10.41 g (3 eq) de azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) y 12.82 g (3 eq) de trifenilfosfina en 180 ml de tetrahidrofurano anhidro enfriado a -10°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora y después se añadieron 4.39 g de (3S,4S)-4-metiltetrahidrofuran-3-ol (pureza 87%) (2.4 eq) (compuesto intermedio 2). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en 160 ml de tetrahidrofurano y se añadieron 1.97 g (5 eq) de hidróxido de litio en 18 ml de agua. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se diluyó con 200 ml de acetato de etilo y 50 ml de agua. Se añadió NaOH 2 N para alcanzar pH10. Las dos fases se separaron. La fase acuosa se acidificó a pH 1 con HCl 5 N. El precipitado formado tras acidificación se separó por filtración, se lavó con agua, y se secó al vacío (durante la noche) después a 40°C durante 3 horas para dar 1.4 g de ácido 2-metilsulfanil-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico como un sólido beige. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se concentró al vacío y se purificó en sílice, eluyendo con acetato de etilo en heptano al 50% y después metanol en DCM al 20% para dar 2.9 g adicionales de ácido 2-metilsulfanil-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico como un sólido beige. MS (método A) m/z 294 [M+1]+; t=1.72 min.

Etapa 2: Preparación de 2-metilsulfanil-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida



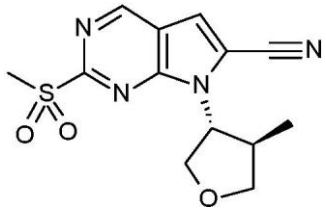
Se añadieron 1.46 g (2 eq) de di(1H-imidazol-1-il)metanona (CDI) a una solución de 1.32 g de ácido 2-metilsulfanil-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (1 eq) en 15 ml de dimetilformamida. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se añadieron 3 ml de una solución de hidróxido amónico al 28%. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después se diluyó con 100 ml de acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se lavó con 50 ml de agua y 50 ml de salmuera, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró a presión reducida. El material bruto se trituró en éter diisopropílico y el sólido se filtró para dar 1.24 g de 2-metilsulfanil-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida como un sólido beige. MS (método A) m/z 293 [M+1]+; t=1.74 min.

Etapa 3: Preparación de 2-metilsulfanil-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



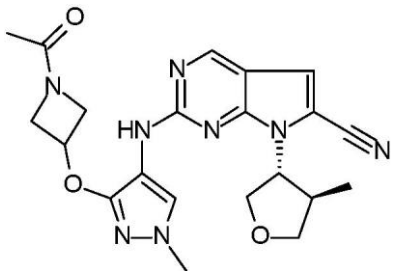
Se añadieron 2.42 ml (3.6 eq) de anhídrido trifluoroacético a una solución de 1.4 g de 2-metilsulfanil-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida (1 eq) y 3.04 ml (4.5 eq) de trietilamina en 20 ml de tetrahidrofurano anhidro a 0°C en atmósfera de argón. La mezcla se agitó durante 1 hora de 0°C a temperatura ambiente y se inactivó con 100 ml de acetato de etilo, 100 ml de éter dietílico y 100 ml de agua con agitación enérgica. La capa orgánica se lavó con 50 ml de agua y 50 ml de salmuera, se secó sobre sulfato magnésico, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo en ciclohexano al 0-50% para dar 1.3 g de 2-metilsulfanil-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo. MS (método A) m/z 275 [M+1]+; t=2.28 min.

Etapa 4: Preparación de 2-metilsulfonil-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo.



Se añadieron 2.4 g de ácido 3-cloroperbenzoico (77% de pureza; 2.1 eq) a una solución de 1.4 g (1 eq) de 2-metilsulfanil-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo en 50 ml de diclorometano a 0°C. La mezcla se agitó durante 1 hora a 0°C y 1 hora a temperatura ambiente y después se inactivó con 50 ml de diclorometano y 50 ml de una solución acuosa de carbonato sódico al 10%. La capa orgánica se lavó sucesivamente con 50 ml de solución acuosa saturada de carbonato sódico, 50 ml de agua y 50 ml de salmuera, y después se secó sobre sulfato magnésico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en sílice, eluyendo con metanol en diclorometano al 0-10% para dar 1.2 g de 2-metilsulfonil-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo. MS (método A) m/z 307 [M+1]+; t=1.64 min.

Etapa 5: Preparación de 2-[[3-(1-acetilazetidin-3-il)oxi-1-metil-pirazol-4-il]amino]-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo

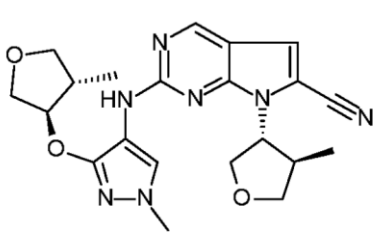


Se añadieron 158 mg (2.5 eq) de terc-butilimino-tri(pirrolidino)fosforano (BTPP) a una solución de 60 mg (1 eq) de 2-metilsulfonil-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 56 mg (1.2 eq) de N-(3-((1-acetilazetidin-3-il)oxi)-1-metil-1H-pirazol-4-il)formamida (compuesto intermedio 9) en 4 ml de dimetilformamida y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, y después se diluyó con 50 ml de acetato de etilo y 50 ml de agua. La capa orgánica se lavó dos veces con 50 ml de agua, después se secó sobre sulfato magnésico y se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en 15 ml de metanol y 30 ml de una solución de amoniaco en metanol 7 N y se agitó durante 1 hora, después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en sílice, eluyendo con una mezcla de heptano/AcOEt/NH_3 en MeOH 7 N de la

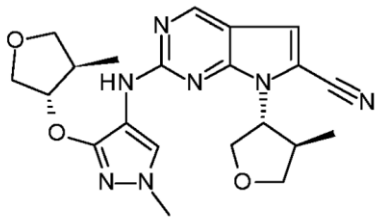
relación (80/18/2) a (50/45/5) para dar 46 mg de 2-[[3-(1-acetilazetidin-3-il)oxi-1-metil-pirazol-4-il]amino]-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ en ppm: 1.05 (d, J=7 Hz, 3H); 1.77 (s, 3H); 2.91 (m, 1H); 3.47 (m, 1H); 3.68 (s, 3H); 3.82 (m, 1H); 4.07-4.24 (m, 4H); 4.31 (s ancho, 1H); 4.44 (m, 1H); 4.77 (s ancho, 1H); 5.08 (m, 1H); 7.47 (s, 1H); 8.11 (s ancho, 1H); 8.83 (s, 1H); 9.01 (s ancho, 1H). MS (método B) m/z 437 [M+1]+; t=1.34 min.

Ejemplo 2 y Ejemplo 3: 2-[[1-Metil-3-[(3R,4S)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]oxi-1H-pirazol-4-il]amino]-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-[[1-metil-3-[(3S,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]oxi-1H-pirazol-4-il]amino]-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



y



Siguiendo en general el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 1, el 2-metilsulfonil-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (80 mg) y una mezcla racémica de N-(1-metil-3-(((3S,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida y N-(1-metil-3-(((3R,4S)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida (60 mg) (compuesto intermedio 5) dieron una mezcla isomérica de 2-[[1-metil-3-[(3R,4S)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]oxi-1H-pirazol-4-il]amino]-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-[[1-metil-3-[(3S,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]oxi-1H-pirazol-4-il]amino]-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (95 mg) (denominado en el presente documento 2-[[1-metil-3-[(trans)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]oxi-1H-pirazol-4-il]amino]-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo).

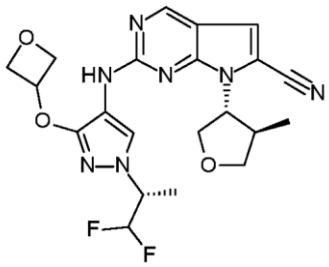
La separación quiral llevada a cabo en 82 mg de la mezcla isomérica dio 33 mg del isómero que eluye primero y 29 mg del isómero que eluye segundo (condiciones: columna Chiralcel OZ-H, 5 µm, 250x30 mm; fase líquida: heptano 25/alcohol etílico 75/trietilamina al 0.1%; caudal: 40 ml/min).

Pico 1 (1er isómero): RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ en ppm: 1.02 (d, J=7 Hz, 3H); 1.05 (d, J=7 Hz, 3H); 2.41 (m, 1H); 2.92 (m, 1H); 3.33 (m, 1H); 3.47 (t, J=9 Hz, 2H);

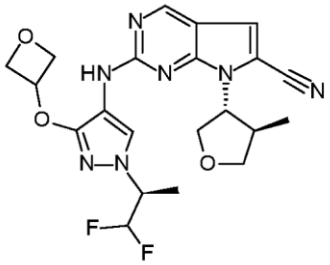
3.68 (s, 3H); 3.80 (d, J=10 Hz, 1H); 3.90 - 3.99 (m, 2H); 4.12-4.24 (m, 2H); 4.29 (m, 1H); 4.68 (m, 1H); 4.77 (m, 1H); 7.47 (s, 1H); 8.10 (s ancho, 1H); 8.82 (s, 2H). MS (método B) m/z 424 [M+1]+; t=1.56 min - Ejemplo 2 (configuración absoluta desconocida)

Pico 2 (2º isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ en ppm: 1.02 (d, J=7 Hz, 3H); 1.05 (d, J=7 Hz, 3H); 2.41 (m, 1H); 2.92 (m, 1H); 3.33 (m, 1H); 3.47 (t, J=9 Hz, 2H); 3.68 (s, 3H); 3.80 (d, J=10 Hz, 1H); 3.90 - 3.99 (m, 2H); 4.12-4.24 (m, 2H); 4.29 (m, 1H); 4.68 (m, 1H); 4.77 (m, 1H); 7.47 (s, 1H); 8.10 (s ancho, 1H); 8.82 (s, 2H). MS (método B) m/z 424 [M+1]+; t=1.56 min - Ejemplo 3 (configuración absoluta desconocida)

Ejemplo 4 y Ejemplo 5: 2-[[1-[(1R)-2,2-Difluoro-1-metil-etil]-3-(oxetan-3-iloxi)pirazol-4-il]amino]-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-[[1-[(1S)-2,2-difluoro-1-metil-etil]-3-(oxetan-3-iloxi)pirazol-4-il]amino]-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



y



Siguiendo en general el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 1, el 2-metilsulfonil-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (80 mg) y N-[1-[2,2-difluoro-1-metil-etil]-3-(oxetan-3-iloxi)pirazol-4-il]formamida (69 mg) (compuesto intermedio 25) dieron una mezcla isomérica de 2-[[1-[(1R)-2,2-difluoro-1-metil-etil]-3-(oxetan-3-iloxi)pirazol-4-il]amino]-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-[[1-[(1S)-2,2-difluoro-1-metil-etil]-3-(oxetan-3-iloxi)pirazol-4-il]amino]-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (69 mg) (denominado en el presente documento 2-[[1-(2,2-difluoro-1-metil-etil)-3-(oxetan-3-iloxi)pirazol-4-il]amino]-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo).

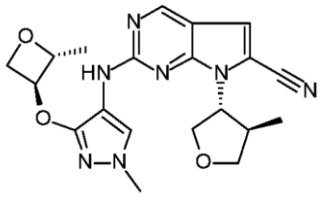
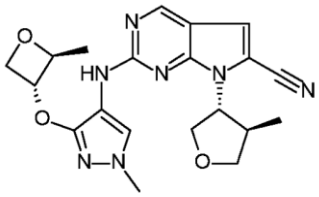
La separación quiral llevada a cabo en 69 mg de la mezcla isomérica dio 29 mg del isómero que eluye primero y 30 mg del isómero que eluye segundo (condiciones: columna Phenomenex Cellulose-4, 5 µm, 250x30 mm; fase líquida: heptano 55/alcohol etílico 45/trietilamina al 0.1%; caudal: 45 ml/min).

Pico 1 (1er isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ en ppm: 1.03 (d, J=7 Hz, 3H); 1.48 (d, J=7 Hz, 3H); 2.88 (m, 1H); 3.44 (t, J=9 Hz, 1H); 4.15 (t, J=9 Hz, 2H); 4.32 (m, 1H); 4.51 (m, 1H); 4.59 (m, 2H); 4.76 (m, 1H); 4.82 (t, J=7 Hz, 2H); 5.35 (m, 1H); 6.15

(dt, J=4 y 56 Hz, 1H); 7.49 (s, 1H); 8.17 (s ancho, 1H); 8.85 (s, 1H); 9.03 (s ancho, 1H). MS (método B) m/z 460 [M+1]+; t=1.65 min - Ejemplo 4 (configuración absoluta desconocida)

Pico 2 (2º isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ en ppm: 1.04 (d, J=7 Hz, 3H); 1.49 (d, J=7 Hz, 3H); 2.88 (quin, J=7 Hz, 1H); 3.44 (t, J=9 Hz, 1H); 4,09 - 4,21 (m, 2H); 4.31 (m, 1H); 4.51 (m, 1H); 4.58 (t, J=6 Hz, 2H); 4.76 (m, 1H); 4.82 (t, J=7 Hz, 2H); 5.35 (quin, J=6 Hz, 1H); 6.13 (td, J=4 y 56 Hz, 1H); 7.49 (s, 1H); 8.17 (s ancho, 1H); 8.85 (s, 1H); 9.03 (s ancho, 1H). MS (método B) m/z 460 [M+1]+; t=1.65 min - Ejemplo 5 (configuración absoluta desconocida)

Ejemplo 6 y Ejemplo 7: 2-((1-Metil-3-(((2R,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((1-metil-3-(((2S,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo


y


Siguiendo en general el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 1, el 2-metilsulfonil-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (400 mg) y una mezcla racémica de N-(1-metil-3-(((2R,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida y N-(1-metil-3-(((2S,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida (290 mg) (compuesto intermedio 19) dieron una mezcla isomérica de 2-((1-metil-3-(((2R,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((1-metil-3-(((2S,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (421 mg) (denominado en el presente documento 2-((1-metil-3-(((trans)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo).

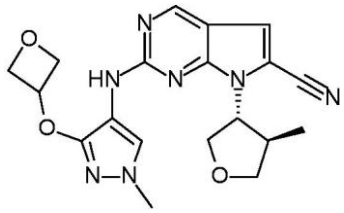
La separación quiral llevada a cabo en 406 mg de la mezcla isomérica dio 199 mg del isómero que eluye primero y 187 mg del isómero que eluye segundo (condiciones: columna Chiralpak AD-H, 20 µm, 350x76 mm; fase líquida: heptano 50/alcohol etílico 50/trietilamina al 0.1%; caudal: 400 ml/min).

Pico 1 (1er isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ en ppm: 1.06 (d, J=7 Hz, 3H); 1.42 (d, J=6 Hz, 3H); 2.88 - 2.97 (m, 1H); 3.47 (t, J=9 Hz, 1H); 3.67 (s, 3H); 4.05-

4.36 (m, 3H); 4.38 - 4.51 (m, 1H); 4.66 (t, J=7 Hz, 1H); 4.75 - 4.84 (m, 2H); 4.84 - 4.93 (m, 1H); 7.48 (s, 1H); 8.09 (s ancho, 1H); 8.83 (s, 1H); 8.95 (s ancho, 1H). MS (método B) m/z 410 [M+1]+; t=1.57 min - Ejemplo 6 (configuración absoluta desconocida)

Pico 2 (2º isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ en ppm: 1.06 (d, J=7 Hz, 3H); 1.42 (d, J=6 Hz, 3H); 2.84 - 2.97 (m, 1H); 3.47 (t, J=9 Hz, 1H); 3.67 (s, 3H); 4.05 - 4.34 (m, 2H); 4.38 - 4.45 (m, 1H); 4.66 (t, J=7 Hz, 1H); 4.72 - 4.82 (m, 2H); 4.89 (m, 1H); 7.48 (s, 1H); 8.08 (s ancho, 1H); 8,83 (s, 1H); 8,95 (s ancho, 1H). MS (método B) m/z 410 [M+1]+; t=1.56 min - Ejemplo 7 (configuración absoluta desconocida)

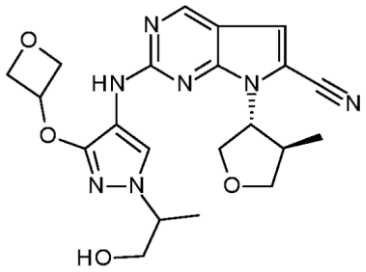
Ejemplo 8: 2-[[1-Metil-3-(oxetan-3-iloxi)pirazol-4-il]amino]-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



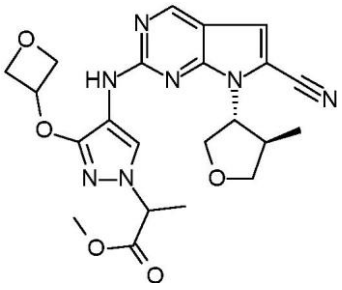
Se añadieron 459 mg (2.5 eq) de terc-butilimino-tri(pirrolidino)fosforano (BTPP) a una solución de 180 mg (1 eq) de 2-metilsulfonil-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo que se hizo siguiendo en general el procedimiento descrito en la etapa 1-4 del ejemplo 1 y 139 mg (1.2 eq) de N-[1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)pirazol-4-il]formamida (compuesto intermedio 4) en 20 ml de dimetilformamida y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas y después se diluyó con 50 ml de acetato de etilo y 50 ml de agua. La capa orgánica se lavó 2 veces con 50 ml de agua, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en 5 ml de metanol y 5 ml de una solución de amoniaco en metanol 7 N, se agitó durante 30 minutos y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en sílice, eluyendo con una mezcla de heptano/AcOEt de la relación (100/0) a (0/100) para dar 181 mg de 2-[[1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)pirazol-4-il]amino]-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (181 mg).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ en ppm: 1.05 (d, J=7 Hz, 3H); 2.95 (m, 1H); 3.47 (t, J=9 Hz, 1H); 3.66 (s, 3H); 4.11-4.24 (m, 2H); 4,30 (s ancho, 1H); 4.58 (m, 2H); 4.78 (m, 1H); 4.82 (t, J=7 Hz, 2H); 5.32 (m, 1H); 7.48 (s, 1H); 8.08 (s ancho, 1H); 8.83 (s, 1H); 8.99 (s ancho, 1H). MS (método B) m/z 396 [M+1]+; t=1.46 min.

Ejemplo 9: 2-[[1-[2-Hidroxi-1-metil-etil]-3-(oxetan-3-iloxi)pirazol-4-il]amino]-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo

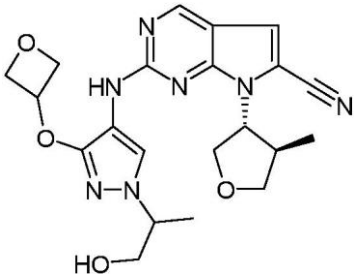


Etapa 1: Preparación de 2-[4-[[6-ciano-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il]amino]-3-(oxetan-3-iloxi)pirazol-1-il]propanoato de metilo



Siguiendo en general el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 1, el 2-metilsulfonil-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (200 mg) y el 2-(4-formamido-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-1-il)propanoato de metilo racémico (185 mg) (compuesto intermedio 33) dieron el 2-[4-[[6-ciano-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il]amino]-3-(oxetan-3-iloxi)pirazol-1-il]propanoato de metilo (170 mg) que se usó a continuación sin más purificación.

Etapa 2: Preparación de 2-[[1-[2-hidroxi-1-metil-etil]-3-(oxetan-3-iloxi)pirazol-4-il]amino]-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (Ejemplo 9)

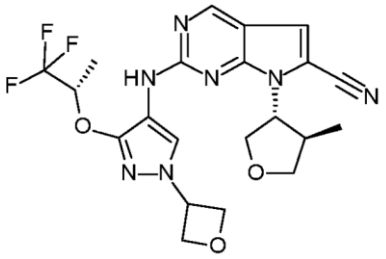


Se añadió borohidruro sódico (64 mg, 7 eq) a 0°C a una solución de 2-[4-[[6-ciano-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il]amino]-3-(oxetan-3-iloxi)pirazol-1-il]propanoato de metilo (110 mg, 1 eq) en 5 ml de metanol. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora, se inactivó con 10 ml de una solución saturada de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con 50 ml de agua y 50 ml de salmuera, se secó sobre sulfato magnésico, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en sílice, eluyendo con una mezcla de

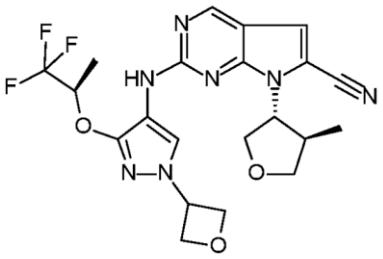
heptano/AcOEt/solución de amoniaco en metanol 7 N de la relación (80/18/2) a (50/45/5) para dar 24 mg de 2-[[1-[2-hidroxi-1-metil-etil]-3-(oxetan-3-iloxi)pirazol-4-il]amino]-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (Ejemplo 9).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ en ppm: 1.04 (d, J=6 Hz, 3H); 1.33 (d, J=7 Hz, 3H); 2.92 (m, 1H); 3.45 (m, 1H); 3.51 (m, 1H); 3.63 (m, 1H); 4.04-4.22 (m, 3H); 4.30 (m, 1H); 4.59 (m, 2H); 4.75-4.89 (m, 4H); 5.33 (m, 1H); 7.47 (s, 1H); 8.07 (s ancho, 1H); 8.83 (s, 1H); 8.91 (s ancho, 1H). MS (método B) m/z 440 [M+1]+; t=1.36 min.

Ejemplo 10 y Ejemplo 11: 7-[(3R,4R)-4-Metiltetrahidrofuran-3-il]-2-[[1-(oxetan-3-il)-3-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]-2-[[1-(oxetan-3-il)-3-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



y



Siguiendo en general el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 1, el 2-metilsulfonil-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (100 mg) y una mezcla racémica de N-[1-(oxetan-3-il)-3-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]pirazol-4-il]formamida y N-[1-(oxetan-3-il)-3-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]pirazol-4-il]formamida (96 mg) (compuesto intermedio 23) dio una mezcla isomérica de 7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]-2-[[1-(oxetan-3-il)-3-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]-2-[[1-(oxetan-3-il)-3-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (129 mg) (denominado en el presente documento 7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]-2-[[1-(oxetan-3-il)-3-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo).

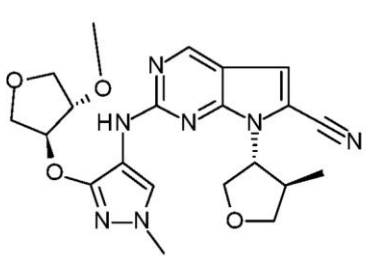
La separación quiral llevada a cabo en 93 mg de la mezcla isomérica dio 39 mg del isómero que eluye primero y 40 mg del isómero que eluye segundo (condiciones: columna Chiralpak AY-H, 5 µm, 250x4.6 mm; fase líquida: heptano 80/alcohol etílico 20/trietilamina al 0.1%; caudal: 45 ml/min).

Pico 1 (1er isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ en ppm: 1.05 (d, J=7 Hz, 3H); 1.48 (d, J=6 Hz, 3H); 2.90 (m, 1H); 3.45 (t, J=9 Hz, 1H); 4.18 (m, 2H); 4.30 (m, 1H); 4.76 (m, 1H); 4.85 - 4.93 (m, 4H); 5.30 - 5.42 (m, 2H); 7.48 (s, 1H); 8.27 (s ancho, 1H);

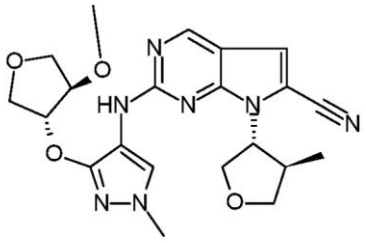
8.84 (s, 1H); 8.94 (s ancho, 1H). MS (método B) m/z 478 [M+1]+; t=1.76 min - Ejemplo 10 (configuración absoluta desconocida)

Pico 2 (2º isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ en ppm: 1.04 (d, J=7 Hz, 3H); 1.48 (d, J=6 Hz, 3H); 2.90 (quin, J=7 Hz, 1H); 3.44 (t, J=9 Hz, 1H); 4.07 - 4,23 (m, 2H); 4.29 (m, 1H); 4.72 (m, 1H); 4.82 - 4,98 (m, 4H); 5.26 - 5.47 (m, 2H); 7.48 (s, 1H); 8,26 (s ancho, 1H); 8.84 (s, 1H); 8.94 (s ancho, 1H). MS (método B) m/z 478 [M+1]+; t=1.76 min - Ejemplo 11 (configuración absoluta desconocida)

Ejemplo 12 y Ejemplo 13: 2-[[3-[(3R,4R)-4-Metoxitetrahidrofuran-3-il]oxi-1-metil-pirazol-4-il]amino]-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-[[3-[(3S,4S)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il]oxi-1-metil-pirazol-4-il]amino]-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



y



Siguiendo en general el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 1, el 2-metilsulfonil-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (60 mg) y una mezcla racémica de N-(3-(((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-metil-1H-pirazol-4-il)formamida y N-(3-(((3S,4S)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-metil-1H-pirazol-4-il)formamida (48 mg) (compuesto intermedio 17) dieron una mezcla isomérica de 2-[[3-[(3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il]oxi-1-metil-pirazol-4-il]amino]-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-[[3-[(3S,4S)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il]oxi-1-metil-pirazol-4-il]amino]-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (70 mg) (denominado en el presente documento 2-[[3-[(trans)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il]oxi-1-metil-pirazol-4-il]amino]-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo).

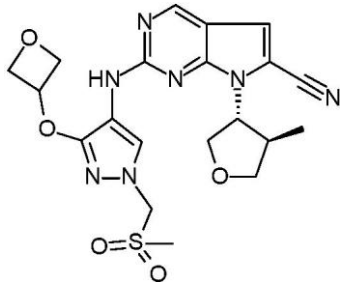
La separación quiral llevada a cabo en 61 mg de la mezcla isomérica dio 24 mg del isómero que eluye primero y 23 mg del isómero que eluye segundo (condiciones: columna Phenomenex Lux Amylose-1, 250x30 mm; fase líquida: heptano 20/alcohol etílico 80/trietilamina al 0.1%; caudal: 40 ml/min).

Pico 1 (1er isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ en ppm: 1.06 (d, J=7 Hz, 3H); 2.92 (sept, J=7 Hz, 1H); 3.34 (m enmascarado, 3H); 3.48 (t, J=9 Hz, 1H); 3.67 (m, 1H); 3.70 (s, 3H); 3.84 (d, J=10 Hz, 1H); 3.93 (m, 2H); 4.04 (m, 1H); 4.16 (t, J=9 Hz, 1H);

4.22 (t, J=8 Hz, 1H); 4.34 (s ancho, 1H); 4.78 (dt, J=1 y 7 Hz, 1H); 4.96 (d, J=4 Hz, 1H); 7.48 (s, 1H); 8.13 (s ancho, 1H); 8.83 (s, 1H); 8.93 (s ancho, 1H). MS (método B) m/z 440 [M+1]+; t=1.5 min - Ejemplo 12 (configuración absoluta desconocida)

Pico 2 (2º isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ en ppm: 1.06 (d, J=7 Hz, 3H); 2.92 (sept, J=7. 1H); 3.33 (m enmascarado 3H); 3.48 (t, J=9 Hz, 1H); 3.67 (m, 1H); 3.70 (s, 3H); 3.84 (d, J=10 Hz, 1H); 3.93 (m, 2H); 4.04 (d, J=4 Hz, 1H); 4.17 (t, J=9 Hz, 1H); 4.22 (t, J=8 Hz, 1H); 4.31 (s ancho, 1H); 4.78(m, 1H); 4.96 (d, J=4 Hz, 1H); 7.48 (s, 1H); 8.14 (s ancho, 1H); 8.83 (s, 1H); 8.92 (s ancho, 1H). MS (método B) m/z 440 [M+1]+; t= 1.5 min - Ejemplo 13 (configuración absoluta desconocida)

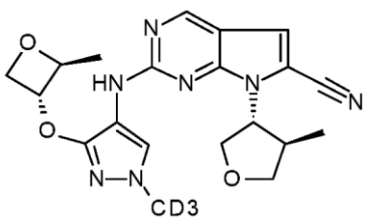
Ejemplo 14: 2-[[1-(Metilsulfonilmetil)-3-(oxetan-3-iloxi)pirazol-4-il]amino]-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



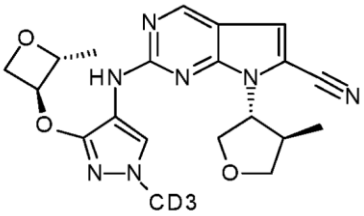
Siguiendo en general el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 1, el 2-metilsulfonil-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (100 mg) y la N-(1-((metilsulfonil)metil)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)formamida (48 mg) (compuesto intermedio 13) dieron el 2-[[1-(metilsulfonilmetil)-3-(oxetan-3-iloxi)pirazol-4-il]amino]-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (129 mg) (Ejemplo 14).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ en ppm: 1.04 (d, J=7 Hz, 3H); 2.88 (m, 1H); 2.99 (s, 3H); 3.45 (t, J=9 Hz, 1H); 4.15 (t, J=9 Hz, 1H); 4.20 - 4.30 (m, 2H); 4.5 (m, 2H); 4.80 - 4.90 (m, 3H); 5.34 - 5.54 (m, 3H); 7.52 (s, 1H); 8.27 (s ancho, 1H); 8.88 (s, 1H); 9.20 (s ancho, 1H). MS (método B) m/z 474 [M+1]+; t=1.36 min.

Ejemplo 15 y Ejemplo 16: 2-((1-(Metil-d3)-3-(((2R,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((1-(metil-d3)-3-(((2S,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



y



Siguiendo en general el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 1, el 2-metilsulfonil-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (245 mg) y una mezcla racémica de N-(1-(metil-d3)-3-(((2S,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida y N-(1-(metil-d3)-3-(((2R,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida (189 mg) (compuesto intermedio 21) dieron una mezcla isomérica de 2-((1-(metil-d3)-3-(((2R,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((1-(metil-d3)-3-(((2S,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (267 mg) (denominado en el presente documento 2-((1-(metil-d3)-3-(((trans)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo).

La separación quiral llevada a cabo en 262 mg de la mezcla isomérica dio 113 mg del isómero que eluye primero y 96 mg del isómero que eluye segundo (condiciones: columna Chiralpak AD-H, 20 µm, 350x76 mm; fase líquida: heptano 50/alcohol etílico 50/trietilamina al 0.1%; caudal: 400 ml/min, después columna Amylose-1.5 µm, 250x30 mm; fase líquida: heptano 80/alcohol etílico 20/trietilamina al 0.1%; caudal: 45 ml/min).

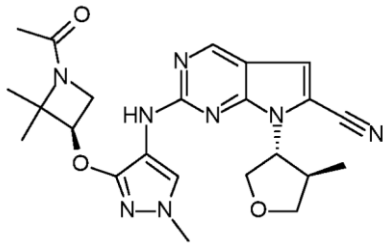
Pico 1 (1er isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ en ppm: 1.05 (d, J=7 Hz, 3H); 1.41 (d, J=6 Hz, 3H); 2.92 (dquin, J=8 y 15 Hz, 1H); 3.46 (t, J=9 Hz, 1H); 4.10 - 4.24 (m, 2H); 4.30 (m, 1H); 4.41 (dd, J=6 y 7 Hz, 1H); 4.65 (t, J=6 Hz, 1H); 4.72-4.83 (m, 2H); 4.89 (m, 1H); 7.47 (s, 1H); 8.07 (s ancho, 1H); 8.82 (s, 1H); 8.96 (s ancho, 1H). MS (método B) m/z 413 [M+1]+; t=1.5 min -

Ejemplo 15 (configuración absoluta desconocida)

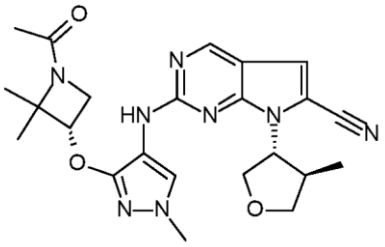
Pico 2 (2º isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ en ppm: 1.05 (d, J=7 Hz, 3H); 1.41 (d, J=6 Hz, 3H); 2.92 (dquin, J=7 y 15 Hz, 1H); 3.46 (t, J=9 Hz, 1H); 4.16 (q, J=9 Hz, 2H); 4.29 (m, 1H); 4.40 (dd, J=6 y 7 Hz, 1H); 4.66 (t, J=7 Hz, 1H); 4.71 - 4.84 (m, 2H); 4.89 (q, J=6 Hz, 1H); 7.47 (s, 1H); 8.06 (s ancho, 1H); 8.82 (s, 1H); 8.95 (s ancho, 1H). MS (método B) m/z 413 [M+1]+; t=1.49 min - Ejemplo 16 (configuración absoluta desconocida)

Ejemplo 17 y Ejemplo 18: 2-((3-(((R)-1-Acetil-2,2-dimetilazetidin-3-il)oxi)-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-

carbonitrilo y 2-((3-(((S)-1-acetil-2,2-dimetilazetidin-3-il)oxi)-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



y



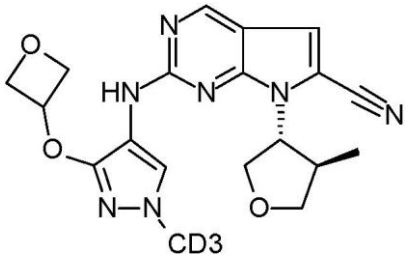
Siguiendo en general el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 1, el 2-metilsulfonil-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (110 mg) y una mezcla racémica de (R)-N-(3-((1-acetil-2,2-dimetilazetidin-3-il)oxi)-1-metil-1H-pirazol-4-il)formamida y (S)-N-(3-((1-acetil-2,2-dimetilazetidin-3-il)oxi)-1-metil-1H-pirazol-4-il)formamida (87 mg) (compuesto intermedio 32) dieron una mezcla isomérica de 2-((3-(((R)-1-acetil-2,2-dimetilazetidin-3-il)oxi)-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((3-(((S)-1-acetil-2,2-dimetilazetidin-3-il)oxi)-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (99 mg) (denominado en el presente documento 2-((3-((1-acetil-2,2-dimetilazetidin-3-il)oxi)-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo).

La separación quiral llevada a cabo en 94 mg de la mezcla isomérica dio 34 mg del isómero que eluye primero y 35 mg del isómero que eluye segundo (condiciones: columna Chiralcel OD-H, 5 µm, 250x4.6 mm; fase líquida: heptano 50/alcohol etílico 50/trietilamina al 0.1%; caudal: 42 ml/min).

Pico 1 (1er isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ en ppm: 1.05 (d, J=7 Hz, 3H); 1.37 (s, 3H); 1.52 (s, 3H); 1.70 (s, 3H); 2.92 (sept, J=7 Hz, 1H); 3.47 (t, J=9 Hz, 1H); 3.67 (s, 3H); 3.96 (dd, J=5 y 10 Hz, 1H); 4.16 (t, J=9 Hz, 1H); 4.22 (td, J=3 y 8 Hz, 1H); 4.26-4.40 (m, 2H); 4.76 (m, 1H); 4.80 (m, 1H); 7.47 (s, 1H); 8.10 (s ancho, 1H); 8.83 (s, 1H); 8.96 (s ancho, 1H). MS (método B) m/z 465 [M+1]+; t=1.48 min - Ejemplo 17 (configuración absoluta desconocida)

Pico 2 (2º isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ en ppm: 1.05 (d, J=7 Hz, 3H); 1.37 (s, 3H); 1.52 (s, 3H); 1.70 (s, 3H); 2.92 (sept, J=7 Hz, 1H); 3.47 (t, J=9 Hz, 1H); 3.67 (s, 3H); 3.96 (dd, J=5 y 10 Hz, 1H); 4.16 (t, J=9 Hz, 1H); 4.22 (td, J=3 y 8 Hz, 1H); 4.26-4.40 (m, 2H); 4.76 (m, 1H); 4.80 (m, 1H); 7.47 (s, 1H); 8.13 (s ancho, 1H); 8.83 (s, 1H); 8.98 (s ancho, 1H). MS (método B) m/z 465 [M+1]+; t=1 ,48 min - Ejemplo 18 (configuración absoluta desconocida)

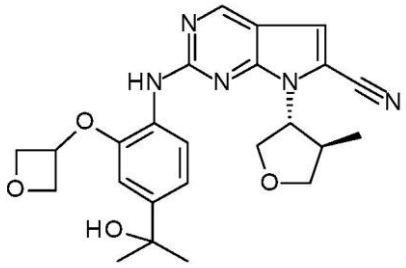
Ejemplo 19: 2-((1-(Metil-d3)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



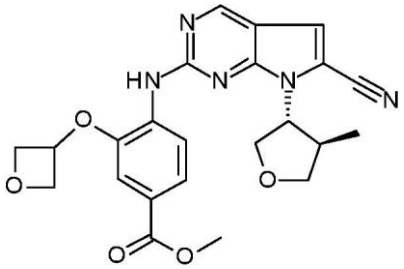
Siguiendo en general el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 1, el 2-metilsulfonil-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (40 mg) y la N-(1-(metil-d3)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)formamida (32 mg) (compuesto intermedio 26) dieron el 2-((1-(metil-d3)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (35 mg).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ en ppm: 1.05 (d, J=6.8 Hz, 3H), 2.92 (m, 1H), 3.47 (t, J=8.8 Hz, 1H), 4.12-4.35 (m, 3H), 4.57 (m, 2H), 4.72-4.84 (m, 3H), 5.31 (tt, J=6.0 y 5.0 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 8.04 (s ancho, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.92 (s ancho, 1H). MS (método D) m/z 399 [M+1]+; t= 1.03 min.

Ejemplo 20: 2-((4-(2-Hidroxipropan-2-il)-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



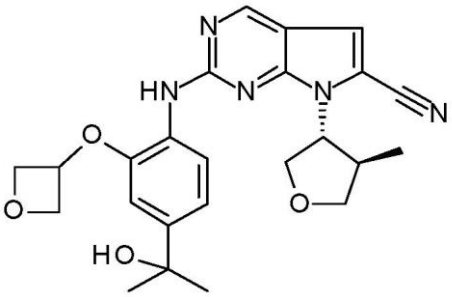
Etapa 1: Preparación de 4-((6-ciano-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-(oxetan-3-iloxi)benzoato de metilo



Siguiendo en general el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 1, el 2-metilsulfonil-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (100 mg) y 4-formamido-3-(oxetan-3-iloxi)benzoato de metilo (90 mg) (compuesto

intermedio 35) dieron 4-((6-ciano-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-(oxetan-3-iloxi)benzoato de metilo (146 mg). MS (método A) m/z 450 [M+1]+; t=2.54 min.

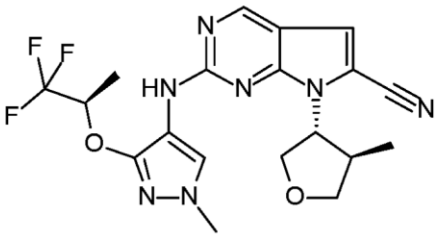
Etapa 2: Preparación de 2-((4-(2-hidroxipropan-2-il)-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



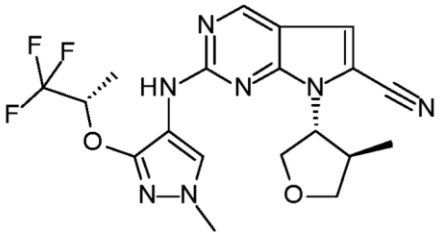
Se añadieron 467 µl (10 eq) de bromuro de metilmagnesio 3 M en tetrahidrofurano a una solución de 63 mg (1 eq) de 4-((6-ciano-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-(oxetan-3-iloxi)benzoato de metilo en 4.5 ml de tetrahidrofurano a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0°C, después se añadieron 4 eq de bromuro de metilmagnesio 3 M en tetrahidrofurano y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con 50 ml de agua y 50 ml de salmuera, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en sílice, eluyendo con una mezcla de heptano/AcOEt/solución de amoniaco en metanol 7 N (80/18/2) para dar 35 mg de 2-((4-(2-hidroxipropan-2-il)-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ en ppm: 1.08 (d, J=7 Hz, 3H); 1.42 (s, 6H); 2.95 (m, 1H); 3.48 (t, J=9 Hz, 1H); 4.12-4.31 (m, 3H); 4.63 (dd, J=5 y 7 Hz, 2H); 4.86 (q, J=8 Hz, 1H); 4.93 (t, J=7 Hz, 2H); 4.98 (s, 1H); 5.35 (m, 1H); 6.73 (d, J=2 Hz, 1H); 7.07 (dd, J=2 y 8 Hz, 1H); 7.55 (s, 1H); 8.25 (d, J=8 Hz, 1H); 8.43 (s, 1H); 8.91 (s, 1H). MS (método B) m/z 450 [M+1]+; t=1.54 min.

Ejemplo 21 y Ejemplo 22: 2-((1-Metil-3-(((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((1-metil-3-(((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



y



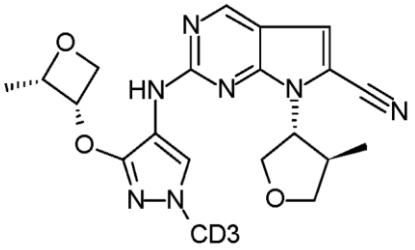
Siguiendo en general el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 1, el 2-metilsulfonil-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (100 mg) y la N-(1-metil-3-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida (82 mg) (compuesto intermedio 7) dieron una mezcla isomérica del 2-((1-metil-3-(((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((1-metil-3-(((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (90 mg) (denominado en el presente documento 2-((1-metil-3-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo).

La separación quiral llevada a cabo en 65 mg de la mezcla isomérica dio 31 mg del isómero que eluye primero y 35 mg del isómero que eluye segundo (condiciones: columna ChiralpaK AY-H, 5 µm, 250x30 mm; fase líquida: gradiente en etapas de heptano 70/alcohol etílico 30/trietilamina al 0.1% a heptano 30/alcohol etílico 70/trietilamina al 0.1%; caudal: 40 ml/min).

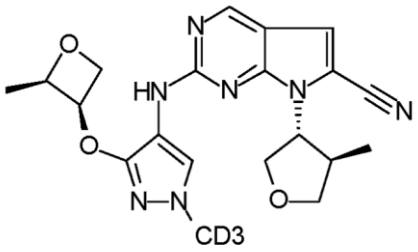
Pico 1 (1er isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ en ppm: 1.05 (d, J=7 Hz, 3H); 1.43 (d, J=6 Hz, 3H); 2.91 (sept, J=7 Hz, 1H); 3.46 (t, J=9 Hz, 1H); 3.71 (s, 3H); 4.14 (t, J=8 Hz, 1H); 4.21 (t, J=8 Hz, 1H); 4.29 (m, 1H); 4.79 (m, 1H); 5.23 (sept, J=7 Hz, 1H); 7.48 (s, 1H); 8.08 (s ancho, 1H); 8.82 (s, 1H); 8.86 (s ancho, 1H). MS (método B) m/z 436 [M+1]+; t=1.76 min - Ejemplo 21 (configuración absoluta desconocida)

Pico 2 (2º isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ en ppm: 1.05 (d, J=7 Hz, 3H); 1.43 (d, J=6 Hz, 3H); 2.91 (sept, J=7 Hz, 1H); 3.46 (t, J=9 Hz, 1H); 3.70 (s, 3H); 4.04-4.34 (m, 3H); 4.75 (m, 1H); 5.23 (sept, J=7 Hz, 1H); 7.47 (s, 1H); 8.06 (s ancho, 1H); 8.82 (s, 1H); 8.86 (s extenso, 1H). MS (método B) m/z 436 [M+1]+; t=1.76 min - Ejemplo 22 (configuración absoluta desconocida)

Ejemplo 23 y Ejemplo 24: 2-((1-(Metil-d3)-3-(((2R,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((1-(metil-d3)-3-(((2S,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



y



Siguiendo en general el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 1, el 2-metilsulfonil-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (245 mg) y una mezcla racémica de N-(1-(metil-d3)-3-(((2S,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida y N-(1-(metil-d3)-3-(((2R,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida (189 mg) (compuesto intermedio 22) dieron una mezcla isomérica de 2-((1-(metil-d3)-3-(((2R,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((1-(metil-d3)-3-(((2S,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (235 mg) (denominado en el presente documento 2-((1-(metil-d3)-3-(((cis)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo).

La separación quiral llevada a cabo en 230 mg de la mezcla isomérica dio 100 mg del isómero que eluye primero y 102 mg del isómero que eluye segundo (condiciones: columna ChiralpaK AD, 20 µm, 250X30 mm; fase líquida: gradiente en etapas desde heptano 60/alcohol etílico 40; caudal: 400 ml/min).

Pico 1 (1er isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ en ppm: 1.05 (d, J=7 Hz, 3H); 1.30 (d, J=6 Hz, 3H); 2.93 (sept, J=7 Hz, 1H); 3.47 (t, J=9 Hz, 1H); 4.16 (t, J=10 Hz, 1H); 4.21 (t, J=8 Hz, 1H); 4.32 (m, 1H); 4.46 (dd, J=5 y 7 Hz, 1H); 4.74 (dd, J=6 y 7 Hz, 1H); 4.81 (m, 1H); 5,04 (quin, J=6 Hz, 1H); 5.30 (q, J=6 Hz, 1H); 7.48 (s, 1H); 8,10 (s ancho, 1H); 8.83 (s, 1H); 8.99 (s ancho, 1H). MS (método B) m/z 413 [M+1]+; t=1.46 min - Ejemplo 23 (configuración absoluta desconocida)

Pico 2 (2º isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ en ppm: 1.05 (d, J=7 Hz, 3H); 1.30 (d, J=6 Hz, 3H); 2.90 (sept, J=7 Hz, 1H); 3.46 (t, J=9 Hz, 1H); 4.17 (m, 2H); 4.31 (m, 1H); 4.46 (dd, J=5 y 7 Hz, 1H); 4.72 (dd, J=6 y 7 Hz, 1H); 4.79 (m, 1H); 5.03 (quin, J=6 Hz, 1H); 5.29 (td, J=5 y 6 Hz, 1H); 7.47 (s, 1H); 8.09 (s ancho, 1H); 8.83 (s, 1H); 8.97 (s ancho, 1H). MS (método B) m/z 413 [M+1]+; t=1.46 min - Ejemplo 24

(configuración absoluta desconocida)

Siguiendo en general el procedimiento descrito en el ejemplo 1, haciendo reaccionar el 2-metilsulfonil-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo con las formamidas adecuadas se obtuvieron los ejemplos 25 a 43 de la Tabla I.

Tabla I

Ejemplo	Nombre	Formamida	RMN RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6)	LC/MS MH+; t, Método
25	2-((3-Isopropoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	Compuesto intermedio 8	1.04 (d, J=7 Hz, 3H); 1.30 (d, J=6 Hz, 6H), 2.87 (m, 1H); 3.45 (t, J=9 Hz, 1H); 4.12 - 4.33 (m, 3H); 4.72 - 4,95 (m, 4H); 7.50 (s, 1H); 8.20 (s ancho, 1H); 8.75 (s ancho, 1H); 8.85 (s, 1H)	450; 1.95 B
26	2-((3-Isopropoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	Compuesto intermedio 38	1.05 (d, J=7 Hz; 3H); 1.27 (d, J=6 Hz, 6H), 2.93 (sept, J=7 Hz, 1H); 3.47 (t, J=9 Hz, 1H); 3.67 (s, 3H); 4.16 (t, J=9 Hz, 1H); 4.21 (t, J=8 Hz, 1H); 4.34 (m, 1H); 4.60 - 4,90 (m, 2H); 7.46 (s, 1H); 8.03 (s ancho, 1H); 8.53 (s ancho, 1H); 8.81 (s, 1H)	382; 1.23 D
27	2-((1-(2-Cianopropan-2-il)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	Compuesto intermedio 27	1.04 (d, J=6.8 Hz, 3H) 1.92 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 2.87 (dt, J=14.6, 7.3 Hz, 1H), 3.43 (t, J=7.4 Hz, 1H), 4.17 (t, J=8.8 Hz, 2H), 4.37 (m, 1H), 4.60 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 4.84 (ddd, J=7.3, 6.3, 1.5	449; 1.24 D

			Hz, 2H), 5.41 (ddd, J=11.2, 6.1, 5.1 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 8.23 (s ancho, 1H), 8.87 (s, 1H), 9.06 (s ancho, 1H)	
28	2-((3-Ciclopropoxi-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	Compuesto intermedio 29	0.60 - 0.89 (m, 4H), 1.06 (d, J=6.7 Hz, 3H), 2.93 (m, 1H), 3.48 (t, J=8.7 Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 4.12 - 4.33 (m, 3H), 4.77 (q ancho, J=7.7 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 8.04 (s ancho, 1H), 8.72 (s ancho, 1H), 8.80 (s, 1H)	383; 1.27 D
29	2-((1-(2-Cianopropan-2-il)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	Compuesto intermedio 31	1.04 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.32 (d, J=6.1 Hz, 6H), 1.94 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 2.88 (m, 1H), 3.44 (t, J=8.6 Hz, 1H), 4.13 - 4.22 (m, 2H), 4.38 (m, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.82 (sept, J=6.1 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 8.20 (s ancho, 1H), 8.69 (s ancho, 1H), 8.85 (s, 1H)	435; 1.55 D
30	2-((3-Ciclopropoxi-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	Compuesto intermedio 11	0.64 - 0.75 (m, 4H), 1.05 (d, J=6.7 Hz, 3H), 2.92 (m, 1H), 3.46 (t, J=8.7 Hz, 1H), 4.12 - 4.24 (m, 3H), 4.33 (m, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.86 - 4.96 (m, 4H), 5.37 (quin, J=7.1 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 8.26 (s ancho, 1H), 8.80 (s ancho, 1H), 8.82 (s, 1H)	422; 1.28 D

31	2-((3-Isopropoxi-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	Compuesto intermedio 12	1.05 (d, J=6.5 Hz, 3H), 1.32 (d, J=6.3 Hz, 6H), 2.92 (m, 1H), 3.46 (t, J=8.7 Hz, 1H), 4.13 - 4.23 (m, 2H), 4.32 (m, 1H), 4.74 - 4.92 (m, 6H), 5.34 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 8.22 (s ancho, 1H), 8.61 (s ancho, 1H), 8.83 (s, 1H)	424; 1.39 D
32	2-((3-(2-Hidroxi-2-metilpropoxi)-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	Compuesto intermedio 6	1.06 (d, J=7 Hz, 3H); 1.17 (s, 6H); 2.94 (m, 1H); 3.49 (t, J=9 Hz, 1H); 3.67 (s, 3H); 3.86 (s, 2H); 4.20 (t, J=9 Hz, 1H); 4.26 (t, J=8 Hz, 1H); 4.41 (s ancho, 1H); 4.80 (m extenso, 2H); 7.48 (s, 1H); 8.25 (s ancho, 1H); 8.85 (s, 1H); 9.22 (s ancho, 1H)	412; 1.46 B
33	2-((1-(Metoximetil)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	Compuesto intermedio 14	1.04 (d, J=7 Hz, 3H); 2.92 (m, 1H); 3.22 (s, 3H); 3.45 (t, J=9 Hz, 1H); 4.12 - 4.22 (m, 2H); 4.32 (m, 1H); 4.60 (m, 2H); 4.78 (m, 1H); 4.84 (t, J=7 Hz, 2H); 5.16 (m, 2H); 5.38 (m, 1H); 7.49 (s, 1H); 8.32 (s ancho, 1H); 8.86 (s, 1H); 9.08 (s ancho, 1H)	426; 1.45 B
34	2-((1-(Metilsulfonil)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	Compuesto intermedio 18	1.08 (d, J=6.5 Hz, 3H), 2.97 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.44 (t, J=8.9 Hz, 1H), 4.14 (t, J=8.9 Hz, 1H) 4.25 - 4.34 (m, 2H), 4.67 (m, 2H), 4.81 (m, 1H), 4.90	460; 1.13 D

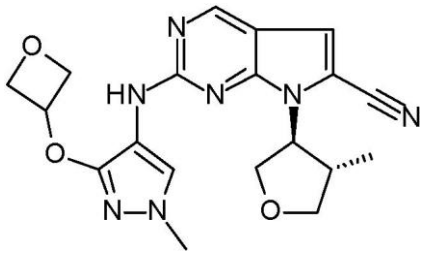
			(m, 2H), 5.54 (tt, J=6.0, 4.8 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 9.54 (ancho, 1H)	
35	2-((3-Ciclopropoxi-1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	Compuesto intermedio 15	0.63 - 0.75 (m, 4H); 1.05 (d, J=7 Hz, 3H); 2.93 (sept, J=8 Hz, 1H); 3.26 (s, 3H); 3.46 (t, J=9 Hz, 1H); 4.09 - 4.27 (m, 3H); 4.32 (s ancho, 1H); 4.78 (m, 1H); 5.16 - 5.26 (m, 2H); 7.49 (s, 1 H); 8.32 (s ancho, 1H); 8.84 (s, 1H); 8.87 (s ancho, 1H)	410; 1.58 B
36	2-((3-Ciclopropoxi-1-((metilsulfonil)metil)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	Compuesto intermedio 16	0.65 0,77 (m, 4H); 1.04 (d, J=7 Hz, 3H); 2.89 (m, 1H); 3.05 (s, 3H); 3.45 (t, J=9 Hz, 1H); 4.10 - 4.30 (m, 4H); 4.87 (q, J=8 Hz, 1H); 5.40 - 5.60 (m, 2H); 7.50 (s, 1H); 8.27 (s ancho, 1H); 8.85 (s, 1H); 8.99 (s ancho, 1H)	458; 1.49 B
37	2-((1-Ciclopropil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	Compuesto intermedio 24	0.88 (m, 2H); 0.96 (m, 2H); 1.05 (d, J=7 Hz, 3H); 2.94 (sept, J=7 Hz, 1H); 3.43 - 3.53 (m, 2H); 4.11 - 4.24 (m, 2H); 4.32 (m, 1H); 4.53 - 4.61 (m, 2H); 4.71 (m, 1H); 4.82 (t, J=7 Hz, 2H); 5.33 (quin, J=6 Hz, 1H); 7.48 (s, 1H); 8.10 (s ancho, 1H); 8.83 (s, 1H); 8.99 (s ancho, 1H)	422; 3.0 C
38	2-((1-Etil-3-(oxetan-3-iloxi)-	Compuesto	1.05 (d, J=7 Hz, 3H); 1.32	410;

	1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	intermedio 44	(t, J=7 Hz, 3H); 2.92 (sept, J=7 Hz, 1H); 3.46 (t, J=9 Hz, 1H); 3.93 (q, J=7 Hz, 2H); 4.11 - 4.21 (m, 2H); 4.31 (t, J=6 Hz, 1H); 4.58 (dt, J=4 y 8 Hz, 2H); 4.73 (m, 1H); 4.81 (t, J=7 Hz, 2H); 5.33 (quin, J=6 Hz, 1H); 7.46 (s, 1H); 8.07 (s ancho, 1H); 8.82 (s, 1 H); 8.90 (s ancho, 1H)	1.22 D
39	2-[[1-(Metoximetil)-3-[(2R,3S)-2-metiloxetan-3-il]oxi-pirazol-4-il]amino]-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-[[1-(metoximetil)-3-[(2S,3R)-2-metiloxetan-3-il]oxi-pirazol-4-il]amino]-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (denominado en el presente documento 2-[[1-(metoximetil)-3-[(trans)-2-metiloxetan-3-il]oxi-pirazol-4-il]amino]-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo)	Compuesto intermedio 37	1.05 (d, J=7 Hz, 3H); 1.44 (dd, J=2 y 6 Hz, 3H); 2.92 (dquin, J=7 y 15 Hz, 1H); 3.24 (s, 3H); 3.46 (t, J=9 Hz, 1H); 4.12 - 4.25 (m, 2H); 4.32 (t, J=8 Hz, 1H); 4.44 (dt, J=5 y 7 Hz, 1H); 4.68 (t, J=7 Hz, 1H); 4.73 - 4.87 (m, 2H); 4.96 (q, J=6 Hz, 1H); 5.11 - 5.22 (m, 2H); 7.49 (s, 1H); 8.29 (s ancho, 1H); 8.86 (s, 1H); 9.01 (s ancho, 1H)	440; 1.54 B
40	2-[[1-Metil-3-[[(7R)-2-oxaespiro[3.3]heptan-7-il]oxi]pirazol-4-il]amino]-7-	Compuesto intermedio 36	1.05 (d, J=7 Hz, 3H); 1.73 (m, 1H); 1.79 (m, 1H); 2.05 (m, 1H); 2.16 (m,	436; 1.53 B

	[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-[[1-metil-3-[[(7S)-2-oxaespiro[3.3]heptan-7-il]oxi]pirazol-4-il]amino]-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (denominado en el presente documento 2-[[1-metil-3-[(2-oxaespiro[3.3]heptan-7-il)oxi]pirazol-4-il]amino]-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo)		1H); 2.94 (m, 1H); 3.48 (t, J=9 Hz, 1H); 3.68 (s, 3H); 4.17 (t, J=9 Hz, 1H); 4.23 (t, J=8 Hz, 1H); 4.33 (s ancho, 1H); 4.41 (m, 2H); 4.73 (m, 1H); 4.76 - 4.87 (m, 2H); 5.08 (s ancho, 1H); 7.47 (s, 1H); 8.15 (s ancho, 1H); 8.82 (s, 1H); 9.01 (s ancho, 1H)	
41	2-((2-Ciclopropoxi-4-((dimetilamino)metil)fenil)-amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	Compuesto intermedio 10	0.65 - 0.94 (m, 4H); 1.07 (d, J=7 Hz, 3H); 2.17 (s, 6H); 2.95 (m, 1H); 3.38 (m, 2H); 3.47 (t, J=8 Hz, 1H); 3.92 (m, 1H); 4.03 - 4.31 (m, 3H); 4.84 (q, J=7 Hz, 1H); 6.90 (d, J=8 Hz, 1H); 7.26 (s, 1H); 7.53 (s, 1H); 8.16 (s, 1H); 8.25 (d, J=8 Hz, 1H); 8.89 (s, 1H)	433; 1.22 B
42	2-((3-Isopropoxi-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	Compuesto intermedio 45	1.05 (d, J=6.5 Hz, 3H), 45 1.27 (d, J=6.0 Hz, 6H), 2.93 (m, 1H), 3.47 (t, J=8.8 Hz, 1H), 4.13 - 4.24 (m, 2H), 4.29 (m, 1H), 4.68 - 4.80 (m, 2H), 7.46	385; 1.37 D

			(s, 1H), 8.04 (s ancho, 1H), 8.53 (s ancho, 1H), 8.81 (s, 1H)	
43	2-((3-Ciclopropoxi-1-((R)-1,1-difluoropropan-2-il)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((3-ciclopropoxi-1-((S)-1,1-difluoropropan-2-il)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (denominado en el presente documento 2-((3-ciclopropoxi-1-(1,1-difluoropropan-2-il)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo)	Compuesto intermedio 28	0.64 (m, 2H), 0.71 (m, 2H), 1.04 (d, J - 6.8 Hz, 3H), 1.53 (d ancho, J=6.8 Hz, 3H), 2.89 (m, 1H), 3.45 (t ancho, J=8.4 Hz, 1H), 4.08 - 4.22 (m, 3H), 4.33 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 6.17 (tdd, J H-F=55.7 Hz, J=3.6, 3.0 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 8.16 (s ancho, 1H), 8.78 (s ancho, 1H), 8.82 (s, 1H)	444; 1.42 D

Ejemplo 44: 2-((1-Metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3S,4S)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo

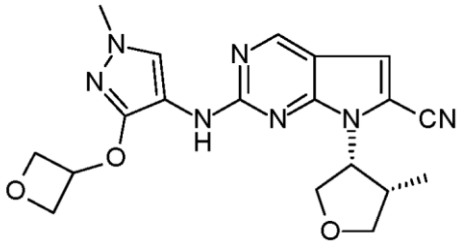


Se prepararon 69 mg de 2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3S,4S)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo según el

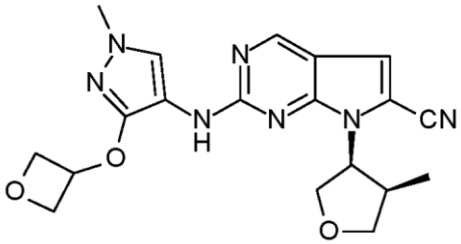
procedimiento descrito en el Ejemplo 1, partiendo de (3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-ol (compuesto intermedio 3) en lugar de (3S,4S)-4-metiltetrahidrofuran-3-ol en la etapa 1 y sustituyendo la N-(3-((1-acetilazetidin-3-il)oxi)-1-metil-1H-pirazol-4-il)formamida por la N-[1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)pirazol-4-il]formamida (compuesto intermedio 4) en la etapa 5.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ en ppm: 1.05 (d, J=7 Hz, 3H); 2.92 (dquin, J=8 y 15 Hz, 1H); 3.47 (t, J=9 Hz, 1H); 3.66 (s, 3H); 4.08 - 4.39 (m, 3H); 4.57 (dt, J=4 y 8 Hz, 2H); 4.75 (m, 1H); 4.81 (t, J=7 Hz, 2H); 5.31 (quin, J=6 Hz, 1H); 7.47 (s, 1H); 8.08 (s ancho, 1H); 8.83 (s, 1H); 8.98 (s ancho, 1H). MS (método B) m/z 396 [M+1]+; t=1.40 min.

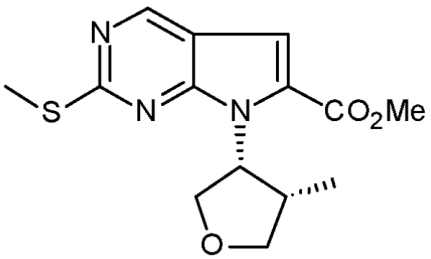
Ejemplo 45 y Ejemplo 46: 2-((1-Metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3S,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4S)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



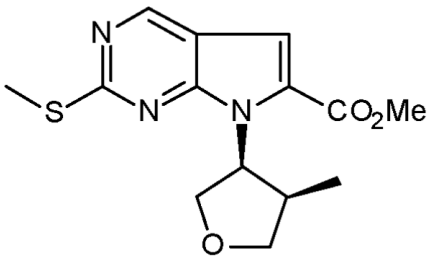
y



Etapa 1: Preparación de la mezcla racémica de 2-metilsulfanil-7-[(3S,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo y 2-metilsulfanil-7-[(3R,4S)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo



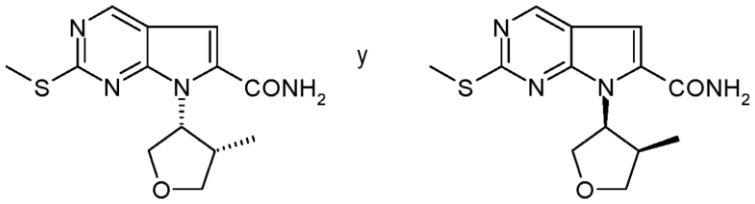
y



Se añadieron 0.82 g de una mezcla racémica de (3R,4S)-4-metiltetrahidrofuran-3-ol y (3S,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-ol (1.5 eq) (disponible comercialmente) a una solución de 1.99 g (1.4 eq) de trifenilfosfina en 50 ml de tetrahidrofurano y 1 g (1 eq) de 2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo (compuesto intermedio 1). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadieron 1.6 ml de azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) (1.5 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se concentró a presión reducida y se purificó en sílice, eluyendo con acetato de etilo en heptano al 20% para dar 1 g de una mezcla racémica de 2-metilsulfanil-7-

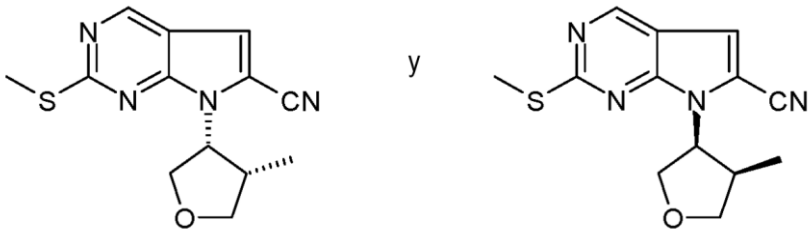
[(3S,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo y 2-metilsulfanil-7-[(3R,4S)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo. MS (método A) m/z 308 [M+1]+; t=2 min.

Etapa 2: Preparación de la mezcla racémica de 2-metilsulfanil-7-[(3S,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida y 2-metilsulfanil-7-[(3R,4S)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida



1 g (1 eq) de una mezcla racémica de 2-metilsulfanil-7-[(3S,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo y 2-metilsulfanil-7-[(3R,4S)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo en 70 ml de una solución de amoniaco en metanol 7 N en un tubo sellado se agitó 3 días a temperatura ambiente. La mezcla después se concentró a presión reducida y se purificó en sílice, eluyendo con acetato de etilo en heptano al 20% para dar 0.715 g de una mezcla racémica de 2-metilsulfanil-7-[(3S,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida y 2-metilsulfanil-7-[(3R,4S)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida. MS (método A) m/z 293 [M+1]+; t=1.66 min.

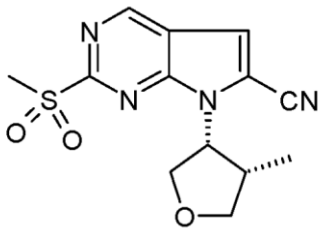
Etapa 3: Preparación de la mezcla racémica de 2-metilsulfanil-7-[(3S,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-metilsulfanil-7-[(3R,4S)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



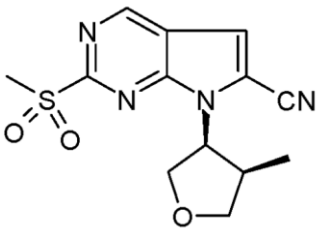
Se añadieron 1.22 ml (3.6 eq) de anhídrido trifluoroacético a una solución de 0.715 g de una mezcla racémica de 2-metilsulfanil-7-[(3S,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida y 2-metilsulfanil-7-[(3R,4S)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida, 1.55 ml (4.5 eq) de trietilamina en 21 ml de tetrahidrofurano anhidro a 0°C en atmósfera de argón. La mezcla

se agitó 4 horas a temperatura ambiente y se inactivó con 100 ml de acetato de etilo y 100 ml de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico con agitación enérgica. La capa orgánica se lavó con 50 ml de agua y 50 ml de salmuera, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en sílice, eluyendo con acetato de etilo en heptano al 20% para dar 0.68 g de una mezcla racémica de 2-metilsulfanil-7-[(3S,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-metilsulfanil-7-[(3R,4S)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo. MS (método A) m/z 275 [M+1]+; t=2.19 min.

Etapa 4: Preparación de la mezcla racémica de 2-metilsulfonil-7-[(3S,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-metilsulfonil-7-[(3R,4S)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo

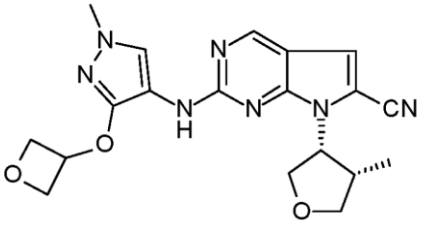


y

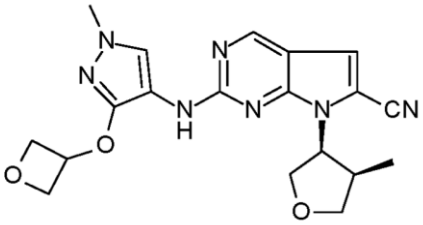


Se añadieron 1.28 g de ácido 3-cloroperbenzoico (77% de pureza; 2.3 eq) a una solución de 0.68 g (1 eq) de una mezcla racémica de 2-metilsulfanil-7-[(3S,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-metilsulfanil-7-[(3R,4S)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo en 20 ml de diclorometano a 0°C. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, después se inactivó con 50 ml de diclorometano y 40 ml de una solución acuosa de tiosulfato sódico al 10%. La capa orgánica se lavó sucesivamente con 40 ml de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, 50 ml de salmuera, después se secó sobre sulfato magnésico y se concentró a presión reducida para dar 0.58 g de una mezcla racémica de 2-metilsulfonil-7-[(3S,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-metilsulfonil-7-[(3R,4S)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo. MS (método A) m/z 307 [M+1]+; t=1.58 min.

Etapa 5: Preparación de 2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3S,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4S)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



y



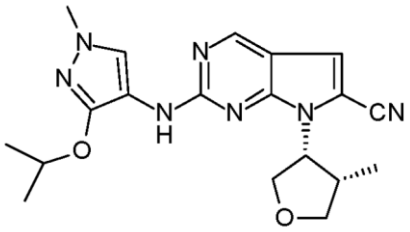
Siguiendo en general el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 1, una mezcla racémica de 2-metilsulfonil-7-[(3S,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-metilsulfonil-7-[(3R,4S)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (155 mg) y la N-(1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)formamida (105 mg) (compuesto intermedio 4) dieron una mezcla racémica de 2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3S,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4S)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (145 mg) (denominado en el presente documento 2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((cis)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo).

La separación quiral llevada a cabo en 135 mg de la mezcla dio 58 mg del isómero que eluye primero y 59 mg del isómero que eluye segundo (condiciones: columna Phenomenex Lux Amylose-1, 5 µm, 250x4.6 mm; fase líquida: heptano 20/alcohol etílico 80/trietilamina al 0.1%; caudal: 40 ml/min).

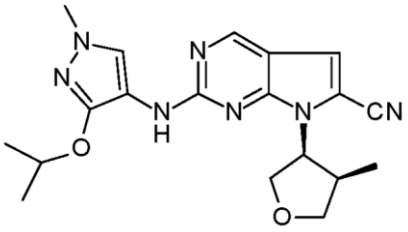
Pico 1 (1er isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ en ppm: 0.55 (d, J=7 Hz, 3H); 2.67 (m, 1H); 3.65 (s, 3H); 3.70 (m, 1H); 3.97 (t, J=8 Hz, 1H); 4.31 (dd, J=8 y 10 Hz, 1H); 4.57 (q, J=6 Hz, 2H); 4.65 (m, 1H); 4.81 (t, J=7 Hz, 2H); 5.21 (m, 1H); 5.31 (m, 1H); 7.49 (s, 1H); 8.05 (d, J=2 Hz, 1H); 8.82 (s, 1H); 8.91 (s ancho, 1H). MS (método D) m/z 396 [M+1]+; t=2.63 min - Ejemplo 45 (configuración absoluta desconocida)

Pico 2 (2º isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ en ppm: 0.55 (d, J=7 Hz, 3H); 2.67 (m, 1H); 3.65 (s, 3H); 3.71 (m, 1H); 3.97 (t, J=8 Hz, 1H); 4.31 (dd, J=8 y 10 Hz, 1H); 4.57 (q, J=6 Hz, 2H); 4.66 (m, 1H); 4.81 (t, J=7 Hz, 2H); 5.21 (s ancho, 1H); 5.31 (quin, J=6 Hz, 1H); 7.49 (s, 1H); 8.05 (s ancho, 1H); 8.82 (s, 1H); 8.92 (s ancho, 1H). MS (método D) m/z 396 [M+1]+; t=2.63 min - Ejemplo 46 (configuración absoluta desconocida)

Ejemplo 47: 2-((3-lsopropoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3S,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((3-isopropoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4S)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (mezcla racémica)



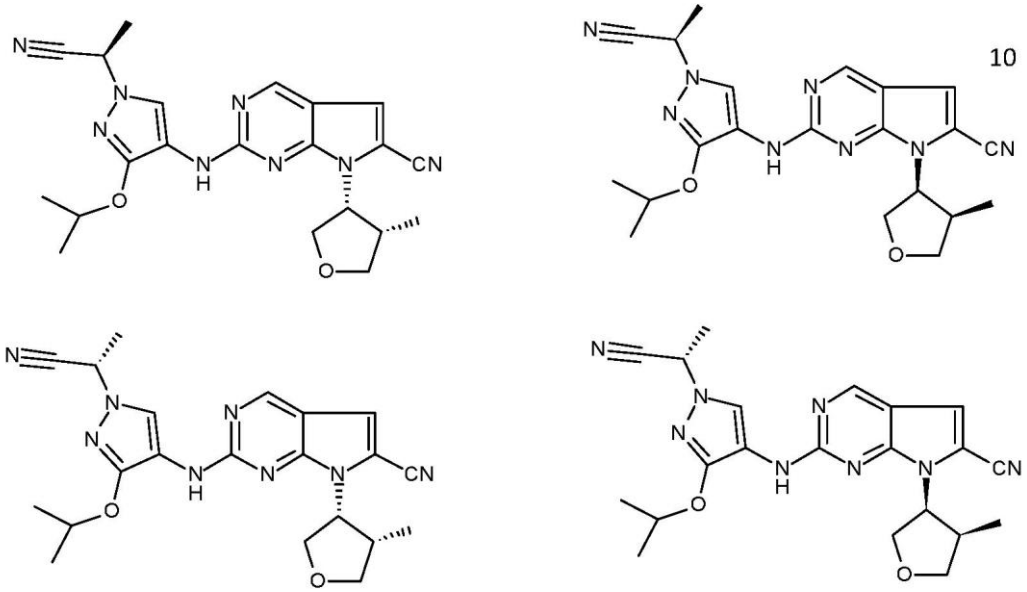
y



Una mezcla racémica de 2-metilsulfonil-7-[(3S,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-metilsulfonil-7-[(3R,4S)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (60 mg) (etapa 4 del ejemplo 45), 38 mg (1.05 eq) de N-(3-isopropoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)formamida (compuesto intermedio 38) y 192 mg (3 eq) de carbonato de cesio en 5 ml de dimetilformamida se calentó a 60°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, después se diluyó con 50 ml de acetato de etilo y 50 ml de agua. La capa orgánica se lavó dos veces con 50 ml de agua, después se secó sobre sulfato magnésico y se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en 15 ml de una solución de amoniaco en metanol 7 N y se agitó durante 30 minutos y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano/metanol (98/2) para dar 43 mg de una mezcla racémica de 2-((3-isopropoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3S,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((3-isopropoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4S)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (denominado en el presente documento 2-((3-isopropoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((cis)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo) - Ejemplo 47.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ en ppm: 0.55 (d, J=7 Hz, 3H); 1.26 (d, J=3 Hz, 3H); 1.28 (d, J=3 Hz, 3H); 2.68 (m, 1H); 3.67 (s, 3H); 3.72 (t, J=9 Hz, 1H); 3.96 (m, 1H); 4.31 (dd, J=8 y 10 Hz, 1H); 4.59-4.81 (m, 2H); 5.24 (m, 1H); 7.48 (s, 1H); 8.05 (s ancho, 1H); 8.50 (s ancho, 1H); 8.81 (s, 1H). MS (método B) m/z 382 [M+1]+; t=1.51 min.

Ejemplo 48, Ejemplo 49, Ejemplo 50 y Ejemplo 51: 2-((1-((R)-1-Cianoetil)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3S,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((1-((S)-1-cianoetil)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3S,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((1-((R)-1-cianoetil)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4S)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((1-((S)-1-cianoetil)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4S)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 47, una mezcla racémica de 2-metilsulfonil-7-[(3S,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-metilsulfonil-7-[(3R,4S)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (200 mg) (etapa 4 del ejemplo 45) y la N-(1-(1-cianoetil)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)formamida racémica (152 mg) (compuesto intermedio 39) dieron una mezcla isomérica de 2-((1-((R)-1-cianoetil)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3S,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((1-((S)-1-cianoetil)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3S,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((1-((R)-1-cianoetil)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4S)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((1-((S)-1-cianoetil)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4S)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (denominado en el presente documento 2-((1-(1-cianoetil)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((cis)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo)(160 mg).

La separación quiral se llevó a cabo en 160 mg de la mezcla isomérica. Una primera separación dio 84 mg de una mezcla de 2 compuestos y 66 mg de una mezcla de los otros 2 compuestos (condiciones: columna Chiralpak-IC, 20 µm, 350x76 mm; fase

líquida: heptano 20/alcohol etílico 80; caudal: 400 ml/min).

La primera mezcla de 2 compuestos (84 mg) se separó por cromatografía quiral para dar 36 mg del isómero que eluye primero y 32 mg del isómero que eluye segundo (condiciones: columna Chiralpak-AY-H, 5 µm, 250x30 mm; fase líquida: heptano 80/alcohol etílico 20; caudal: 45 ml/min).

Pico 1 (1er isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ en ppm: 0.56 (d, J=7 Hz, 3H); 1.32 (d, J=6 Hz, 6H); 1.80 (d, J=7 Hz, 3H); 2.73 (m, 1H); 3.73 (t, J=9 Hz, 1H); 3.99 (t, J=8 Hz, 1H); 4.34 (dd, J=8 y 10 Hz, 1H); 4.71 (m, 1H); 4.81 (sept, J=7 Hz, 1H); 5.22 (m, 1H); 5.55 (q, J=7 Hz, 1H); 7.51 (s, 1H); 8.31 (m, 1H); 8.71 (s ancho, 1H); 8.86 (s, 1H). MS (método B) m/z 421 [M+1]+; t=1.7 min - Ejemplo 48 (configuración absoluta desconocida)

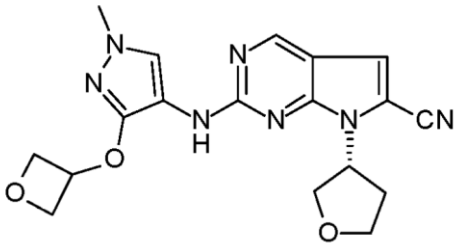
Pico 2 (isómero que eluye 2º): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ en ppm: 0.56 (d, J=7 Hz, 3H); 1.32 (dd, J=3 y 6 Hz, 6H); 1.79 (d, J=7 Hz, 3H); 2.71 (m, 1H); 3.71 (t, J=9 Hz, 1H); 3.99 (t, J=8 Hz, 1H); 4.34 (dd, J=8 y 10 Hz, 1H); 4.64-4.90 (m, 2H); 5.23 (m, 1H); 5.54 (q, J=7 Hz, 1H); 7.51 (s, 1H); 8.30 (s ancho, 1H); 8.71 (s ancho, 1H); 8,86 (s, 1H). MS (método B) m/z 421 [M+1]+; t=1.7 min - Ejemplo 49 (configuración absoluta desconocida)

La segunda mezcla de 2 compuestos (66 mg) se separó por cromatografía quiral para dar 34 mg del isómero que eluye primero y 39 mg del isómero que eluye segundo (condiciones: columna Chiralpak-AY-H, 5 µm, 250x30 mm; fase líquida: heptano 60/alcohol etílico 40; caudal: 45 ml/min).

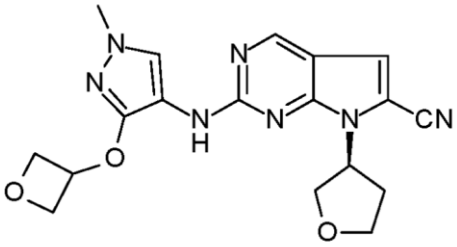
Pico 1 (isómero que eluye 1º): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ en ppm: 0.56 (d, J=7 Hz, 3H); 1.31 (d, J=3 Hz, 3H); 1.33 (d, J=3 Hz, 3H); 1.79 (d, J=7 Hz, 3H); 2.70 (m, 1H); 3.71 (t, J=9 Hz, 1H); 3.99 (t, J=8 Hz, 1H); 4.33 (dd, J=9 y 11 Hz, 1H); 4.70 (m, 1H); 4.81 (sept, J=6 Hz, 1H); 5.24 (m, 1H); 5.54 (q, J=6 Hz, 1H); 7.51 (s, 1H); 8.30 (s ancho, 1H); 8.71 (s ancho, 1H); 8.86 (s, 1H). MS (método B) m/z 421 [M+1]+; t=1.7 min - Ejemplo 50 (configuración absoluta desconocida)

Pico 2 (isómero que eluye 2º): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ en ppm: 0.56 (d, J=7 Hz, 3H); 1.32 (d, J=6 Hz, 6H); 1.80 (d, J=7 Hz, 3H); 2.70 (m, 1H); 3.73 (t, J=9 Hz, 1H); 3.99 (t, J=8 Hz, 1H); 4.34 (t, J=9 Hz, 1H); 4.62-4.92 (m, 2H); 5.23 (m, 1H); 5.55 (q, J=7 Hz, 1H); 7.51 (s, 1H); 8.32 (s ancho, 1H); 8.71 (s ancho, 1H); 8.86 (s, 1H). MS (método B) m/z 421 [M+1]+; t=1.7 min -Ejemplo 51 (configuración absoluta desconocida)

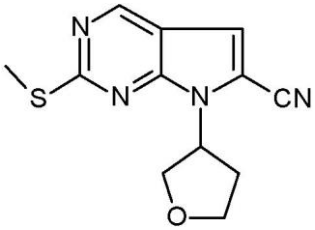
Ejemplo 52 y Ejemplo 53: (R)-2-((1-Metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y (S)-2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



y



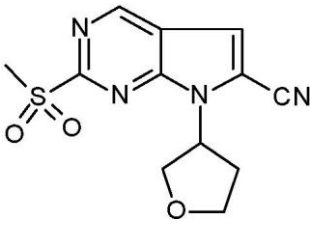
Etapa 1: Preparación de 2-(metiltio)-7-(tetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



Se añadieron 1.36 g de azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) (3 eq) a una solución de 1.67 g (3 eq) de trifenilfosfina en 20 ml de tetrahidrofurano y 0.4 g (1 eq) de 2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo racémico (compuesto intermedio 43) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos después se añadieron 0.56 g (3 eq) de tetrahidrofuran-3-ol (disponible comercialmente). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se concentró a presión reducida y se purificó en sílice, eluyendo con acetato de etilo en heptano del 10 al 50% para dar 1.2 g de 2-(metiltio)-7-(tetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo racémico (pureza 50%). MS (método A) m/z 261 [M+1]+; t=1.54 min.

El material bruto se llevó a la siguiente etapa sin más purificación.

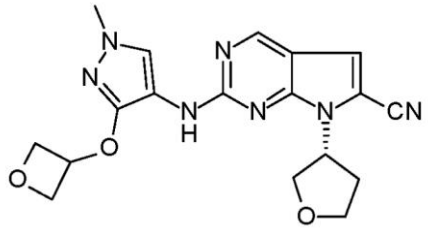
Etapa 2: Preparación de 2-(metilsulfonil)-7-(tetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



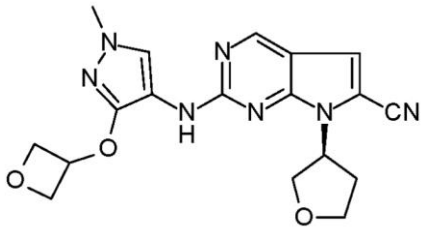
Se añadieron 1.55 g de ácido 3-cloroperbenzoico (77% de pureza; 3 eq) a una solución de 1.2 g (1 eq) de 2-(metiltio)-7-(tetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-

6-carbonitrilo en 30 ml de diclorometano a 0°C. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se inactivó con 50 ml de diclorometano y 40 ml de una solución acuosa de tiosulfato sódico al 10%. La capa orgánica se lavó sucesivamente con 40 ml de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, 50 ml de salmuera, después se secó sobre sulfato magnésico, y se concentró a presión reducida para dar 0.8 g de 2-(metilsulfonil)-7-(tetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo racémico. El material bruto se llevó a la siguiente etapa sin más purificación. MS (método A) m/z 293 [M+1]+; t=1.41 min.

Etapa 3: Preparación de (R)-2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y (S)-2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo Ejemplo 52 y Ejemplo 53



y



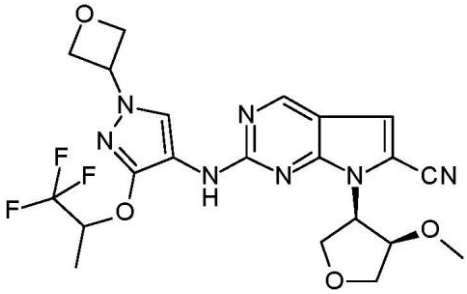
Siguiendo en general el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 1, el 2-(metilsulfonil)-7-(tetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo racémico (200 mg) y la N-[1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)pirazol-4-il]formamida (compuesto intermedio 4) dieron una mezcla racémica de (R)-2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y (S)-2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (80 mg) (denominado en el presente documento 2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo).

La separación quiral llevada a cabo en 73 mg de la mezcla isomérica dio 22 mg del isómero que eluye primero y 21 mg del isómero que eluye segundo (condiciones: columna Chiralpak AY, 20 µm, 230x100 mm; fase líquida: heptano 20/alcohol etílico 80; caudal: 400 ml/min).

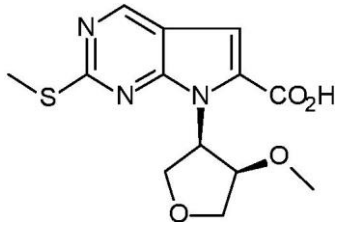
Pico 1 (isómero que eluye 1º): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ en ppm: 2.44 (q, J=7 Hz, 2H); 3.66 (s, 3H); 3.83 (q, J=7 Hz, 1H); 3.95-4.19 (m, 3H); 4.56 (m, 2H); 4.80 (t, J=7 Hz, 2H); 5.28 (m, 2H); 7.45 (s, 1H); 7.94 (s ancho, 1H); 8.80 (s, 1H); 8.86 (s ancho, 1H). MS (método B) m/z 382 [M+1]+; t=1.27 min - Ejemplo 52 (configuración absoluta desconocida)

Pico 2 (isómero que eluye 2º): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ en ppm: 2.44 (q, J=7 Hz, 2H); 3.66 (s, 3H); 3.83 (q, J=7 Hz, 1H); 3.92-4.20 (m, 3H); 4.57 (m, 2H); 4.80 (t, J=7 Hz, 2H); 5.27 (m, 2H); 7.45 (s, 1H); 7.93 (s ancho, 1H); 8.80 (s, 1H); 8.86 (s ancho, 1H). MS (método B) m/z 382 [M+1]+; t=1.27 min - Ejemplo 53 (configuración absoluta desconocida)

Ejemplo 54: 7-((3R,4R)-4-Metoxitetrahidrofuran-3-il)-2-((1-(oxetan-3-il)-3-(((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-2-((1-(oxetan-3-il)-3-(((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (mezcla)

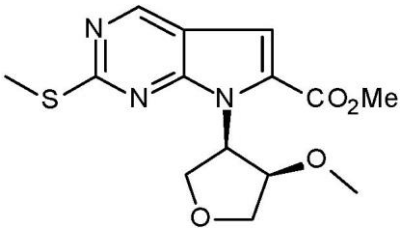


Etapa 1: Preparación de ácido 7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico



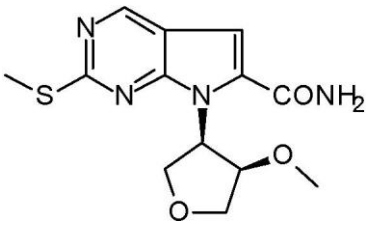
Se añadieron 2.3 ml de azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) (1.5 eq) a una solución de 3.03 g (1.5 eq) de trifenilfosfina, 1.7 g (1 eq) de 2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo (compuesto intermedio 1) y 1.44 g de (3S,4S)-4-metoxitetrahidrofuran-3-ol (1.6 eq) (compuesto intermedio 50) en 20 ml de tetrahidrofurano a 5°C. La mezcla se calentó a 60°C durante 20 horas, después se enfrió a 0°C y se añadieron 11.4 ml (1.5 eq) de una solución acuosa de hidróxido sódico 1 N. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadieron 40 ml de agua y 40 ml de éter dietílico. La capa acuosa se lavó con 40 ml de éter dietílico después se acidificó a pH 1 con HCl 1 N. El ácido 7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico precipitó tras la acidificación, se separó por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para dar 930 mg de ácido 7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico. El material bruto se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 2: Preparación de 7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo



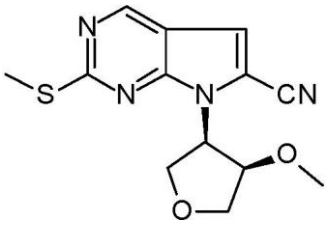
Se añadió gota a gota ácido sulfúrico (1.34 ml, 1.4 eq) a una solución de 1.93 g (1 eq) de ácido 7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico en 35 ml de metanol. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 16 horas. Se añadieron 0.6 ml de ácido sulfúrico (0.6 eq) y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 24 horas. Se añadieron 0.6 ml de ácido sulfúrico (0.6 eq) y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 4 horas y se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de bicarbonato sódico enfriada con hielo, se agitó durante 10 minutos y se extrajo dos veces con 50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con 50 ml de agua, y después se secaron sobre sulfato magnésico, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de heptano/acetato de etilo (95/5 a 70/30) para dar 960 mg de un aceite incoloro que se trituró en éter dietílico. El sólido se separó por filtración y se secó al vacío para dar 660 mg de 7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo. MS (método B) m/z 324 [M+1]+; t=2.85 min.

Etapa 3: Preparación de 7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida



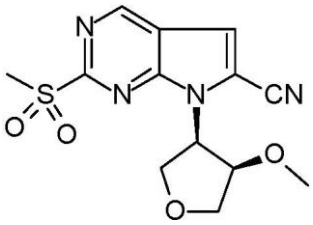
Se agitaron 0.36 g (1 eq) de 7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo en 75 ml de una solución de amoniaco en metanol 7 N en un tubo sellado durante 88 horas a temperatura ambiente. La mezcla después se concentró a presión reducida para dar 330 mg de 7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida. El material bruto se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 4: Preparación de 7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



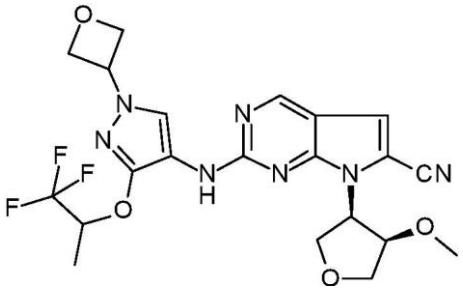
Se añadieron 0.56 ml (3.6 eq) de anhídrido trifluoroacético a una solución de 0.34 g de 7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida (1 eq), 0.7 ml (4.5 eq) de trietilamina en 20 ml de tetrahidrofurano anhidro a 0°C en atmósfera de argón. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se inactivó con 20 ml de diclorometano y 20 ml de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico con agitación enérgica. La capa orgánica se lavó con 50 ml de agua y 50 ml de salmuera, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en sílice, eluyendo con acetona en diclorometano del 0 al 5% de para dar 0.225 g de 7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo. MS (método A) m/z 291 [M+1]+; t=2.05 min.

Etapa 5: Preparación de 7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-2-(metilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



Se añadieron 435 mg de ácido 3-cloroperbenzoico (77% de pureza; 2.5 eq) a una solución de 225 mg (1 eq) de 7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (en 10 ml de diclorometano a 0°C. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, después se inactivó con 10 ml de diclorometano y 10 ml de una solución acuosa de tiosulfato sódico al 10%. La capa orgánica se lavó sucesivamente con 10 ml de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, 10 ml de salmuera, después se secó sobre sulfato magnésico y se concentró a presión reducida para dar 233 mg de 7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-2-(metilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo. MS (método A) m/z 323 [M+1]+; t=1.15 min.

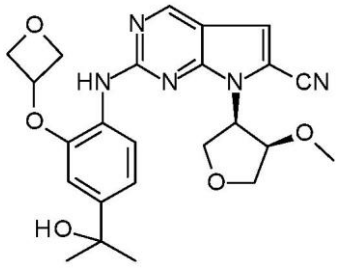
Etapa 6: Preparación de 7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-2-((1-(oxetan-3-il)-3-(((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-2-((1-(oxetan-3-il)-3-(((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (mezcla)



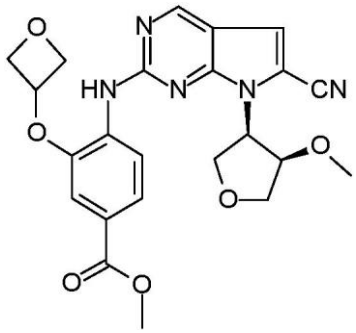
Siguiendo en general el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 1, el 7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-2-(metilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (100 mg) y la N-[1-(oxetan-3-il)-3-[(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]pirazol-4-il]formamida racémica (compuesto intermedio 23) dieron una mezcla de 7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-2-((1-(oxetan-3-il)-3-(((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-2-((1-(oxetan-3-il)-3-(((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (denominado en el presente documento 7-((3R,4R)-4-Metoxitetrahidrofuran-3-il)-2-((1-(oxetan-3-il)-3-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo) (120 mg) - Ejemplo 54.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.48 (dd, J=7, 2 Hz, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.85 - 4.08 (m, 2H), 4.10 - 4.26 (m, 2H), 4.49 (m, 1H), 4.89 (d, J=7 Hz, 4H), 5.25 - 5.52 (m, 3H), 7.47 (s, 1H), 8.12 (s ancho, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.84 (s ancho, 1H). MS (método B) m/z 494 [M+1]+; t=1.62 min.

Ejemplo 55: 2-((4-(2-Hidroxipropan-2-il)-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)amino)-7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo

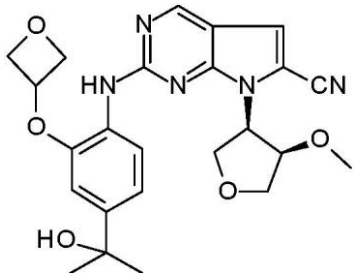


Etapa 1: Preparación de 4-((6-ciano-7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-(oxetan-3-iloxi)benzoato de metilo



Siguiendo en general el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 1, el 7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-2-(metilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (etapa 5 del ejemplo 54) (70 mg) y el 4-formamido-3-(oxetan-3-iloxi)benzoato de metilo (66 mg) (compuesto intermedio 35) dieron el 4-((6-ciano-7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-(oxetan-3-iloxi)benzoato de metilo (97 mg). MS (método A) m/z 466 [M+1]+; t=2.34 min.

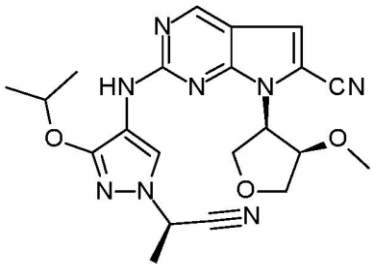
Etapa 2: Preparación de 2-((4-(2-hidroxipropan-2-il)-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)amino)-7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo - Ejemplo 55



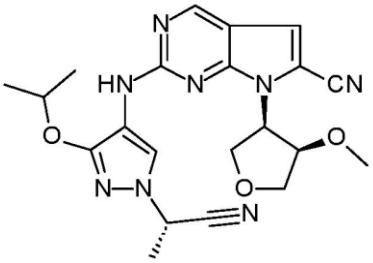
Se añadieron 695 µl (10 eq) de bromuro de metilmagnesio 3 M en tetrahidrofurano a una solución de 97 mg (1 eq) de 4-((6-ciano-7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-(oxetan-3-iloxi)benzoato de metilo en 7 ml de tetrahidrofurano a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0°C, después la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con 50 ml de agua y 50 ml de salmuera, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en sílice, eluyendo con una mezcla de heptano/AcOEt/solución de amoniaco en metanol 7 N (80/18/2) para dar 42 mg de 2-((4-(2-hidroxipropan-2-il)-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)amino)-7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.42 (s, 6H), 2.97 (s, 3H), 3.96 (dd, J=10, 4 Hz, 1H), 4.06 (dd, J=10, 5 Hz, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.25 (t, J=9 Hz, 1H), 4.48 (dd, J=9, 7 Hz, 1H), 4.62 (dd, J=7, 5 Hz, 2H), 4.92 (t, J=7 Hz, 2H), 4.98 (s, 1H), 5.34 (quin, J=6 Hz, 1H), 5.53 (q, J=7 Hz, 1H), 6.73 (d, J=2 Hz, 1H), 7.07 (dd, J=8, 2 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.17 (d, J=8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.88 (s, 1H). MS (método B) m/z 466 [M+1]+; t=1.44 min.

Ejemplo 56 y Ejemplo 57: 2-((1-((R)-1-Cianoetil)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((1-((S)-1-Cianoetil)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



y



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 47, el 7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-2-(metilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (120 mg) (Etapa 5 del ejemplo 54) y una mezcla racémica de (R)-N-(1-(1-cianoetil)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)formamida y (S)-N-(1-(1-cianoetil)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)formamida (mezcla racémica) (compuesto intermedio 39) dieron una mezcla isomérica de 2-((1-((R)-1-cianoetil)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((1-((S)-1-cianoetil)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (denominado en el presente documento 2-((1-(1-cianoetil)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo) (95 mg).

La separación quiral llevada a cabo en 89 mg de la mezcla isomérica dio 32 mg del isómero que eluye primero y 31 mg del isómero que eluye segundo (condiciones: columna ChiralpaK AY, 20 µm, 230X10 mm; fase líquida: Heptano 80%/EtOH 20%/TEA 0,1%; caudal: 400 ml/min).

Pico 1 (1er isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.31 (d, J=6 Hz, 6H), 1.78 (d, J=7 Hz, 3H), 2.99 (s, 3H), 3.97 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.24 (t, J=9 Hz, 1H), 4.55 (dd ancho, J=9, 8 Hz, 1H), 4.81 (sept, J=6 Hz, 1H), 5.47 (q, J=7 Hz, 1H), 5.63 (q, J=7 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 8.16 (s ancho, 1H), 8.70 (s ancho, 1H), 8.83 (s, 1H).

MS (método B) m/z 437 [M+1]+; t=1.57 min - Ejemplo 56 (configuración absoluta desconocida)

Pico 2 (2º isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.31 (d, J=6 Hz, 6H), 1.78 (d, J=7 Hz, 3H), 2.99 (s, 3H), 3.96 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 4.15-4.29 (m, 2H), 4.55 (t ancho, J=8 Hz, 1H), 4.81 (sept, J=6 Hz, 1H), 5.47 (q, J=8 Hz, 1H), 5.62 (q, J=7 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 8.15 (s ancho, 1H), 8.71 (s ancho, 1H), 8.83 (s, 1H). MS (método B) m/z 437 [M+1]+; t= 1.57 min - Ejemplo 57 (configuración absoluta desconocida)

Siguiendo en general el procedimiento descrito en los ejemplos 54 a 57, la reacción del 7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-2-(metilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo con las formamidas adecuadas dio los ejemplos 58 a 69 en la tabla II.

Tabla II

Ejemplo	Nombre	Formamida	RMN	LC/MS MH+; t, Método
58	2-((1-(1-Cianoetil)-3-ciclopropoxi-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	Compuesto intermedio 40	0.61 - 0.78 (m, 4H), 1.79 (d, J=7 Hz, 3H), 2.99 (d, J=1 Hz, 3H), 3.90 - 4.07 (m, 2H), 4.10 - 4.29 (m, 3H), 4.55 (t ancho, J=7 Hz, 1 H), 5.45 (q, J=7 Hz, 1H), 5.66 (qd, J=7, 2 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 8.18 (s ancho, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.85 (s ancho, 1H)	435; 3.01 C
59	2-((1-(2-Cianopropan-2-il)-3-ciclopropoxi-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	Compuesto intermedio 30	0.60 - 0.78 (m, 4H), 1.96 (s, 6H), 3.01 (s, 3H), 3.89 - 4.04 (m, 2H), 4.11 - 4.29 (m, 3H), 4.64 (s ancho, 1H), 5.36 (q, J=7 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 8.21 (s ancho, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.86 (s ancho, 1H)	449; 1.56 B

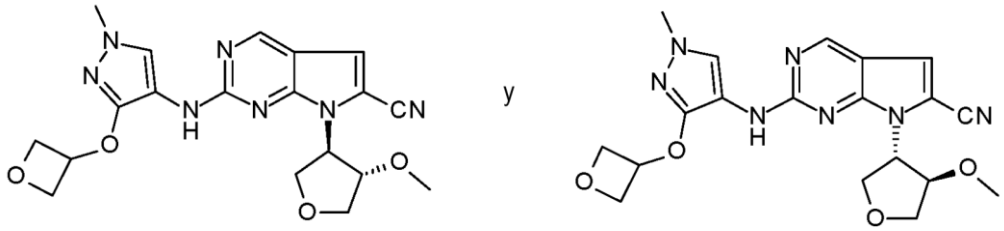
60	2-((1-(2-Cianopropan-2-il)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	Compuesto intermedio 31	1.31 (d, J=6 Hz, 6H), 1.94 (s, 6H), 3.01 (s, 3H), 3.87 - 4.08 (m, 2H), 4.14 - 4.30 (m, 2H), 4.65 (s ancho, 1H), 4.82 (sept, J=6 Hz, 1H), 5.37 (q, J=7 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 8.19 (s ancho, 1H), 8.71 (s ancho, 1 H), 8.82 (s, 1H)	451; 1.66 B
61	2-((3-Ciclopropoxi-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	Compuesto intermedio 41	0.56 - 0.72 (m, 4H), 1.40 (d, J=7 Hz, 6H), 3.00 (s, 3H), 3.94 (dd, J=10, 5 Hz, 1H), 4.02 (dd, J=10, 5 Hz, 1H), 4.08 (m, 1H), 4.18 (q, J=7 Hz, 1H), 4.24 (t, J=9 Hz, 1H), 4.31 (dt, J=13, 7 Hz, 1H), 4.56 (m, 1H), 5.34 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.96 (s ancho, 1H), 8.61 (s ancho, 1H), 8.77 (s, 1H)	424; 1.50 B
62	2-((3-Isopropoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	Compuesto intermedio 38	1.26 (d, J=6 Hz, 6H), 2.97 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.96 (dd, J=10, 5 Hz, 1H), 4.04 (dd, J=10, 5 Hz, 1H), 4.13 - 4.27 (m, 2H), 4.47 (t ancho, J=8 Hz, 1H), 4.71 (sept, J=6 Hz, 1H), 5.47 (q, J=7 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.87 (s ancho, 1H), 8.47 (s ancho, 1H), 8.77 (s, 1H)	398; 1.39 B
63	2-((3-Isopropoxi-1-	Compuesto	1.31 (d, J=6 Hz, 6H),	440;

	(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	intermedio 12	2.98 (s, 3H), 3.95 (dd, J=10, 5 Hz, 1H), 4.03 (dd, J=10, 5 Hz, 1H), 4.17 (ddd, J=5, 4, 3 Hz, 1H), 4.22 (t, J=9 Hz, 1H), 4.52 (t ancho, J=6 Hz, 1H), 4.75 - 5.02 (m, 5H), 5.30 - 5.53 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 8.09 (s ancho, 1H), 8.57 (s ancho, 1H), 8.79 (s, 1H)	1.43 B
64	2-((3-Ciclopropoxi-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	Compuesto intermedio 11	0.60 - 0.76 (m, 4H), 2.98 (s, 3H), 3.89 - 4.08 (m, 2H), 4.16 (m, 2H), 4.22 (t, J=9 Hz, 1H), 4.53 (t ancho, J=6 Hz, 1H), 4.84 - 4.95 (m, 4H), 5.31 - 5.52 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 8.14 (s ancho, 1H), 8.72 (s ancho, 1H), 8.79 (s, 1H)	438; 1.33 B
65	2-((3-(3,3-Difluorociclobutoxi)-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	Compuesto intermedio 42	2.64 - 2.81 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.99 - 3.14 (m, 2 H), 3.70 (s, 3H), 3.95 (dd, J=10, 5 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 4.12 - 4.25 (m, 2H), 4.48 (t ancho, J=8 Hz, 1H), 4.83 (m, 1H), 5.46 (q, J=7 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.92 (s ancho, 1H), 8.65 - 8.89 (m, 2H)	446; 1.46 B
66	2-((3-((R)-sec-Butoxi)-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-	Compuesto intermedio 47	0.87 (t, J=7 Hz, 3H), 1.23 (d, J=6 Hz, 3H), 1.46 - 1.73 (m, 2H), 2.97 (s,	412; 1.17 D

	metoxitetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo		3H), 3.68 (s, 3H), 3.95 (dd, J=10, 5 Hz, 1H), 4.04 (dd, J=10, 5 Hz, 1H), 4.13 - 4.26 (m, 2H), 4.41 - 4.58 (m, 2H), 5.47 (q, J=7 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.89 (s ancho, 1H), 8.41 (s ancho, 1H), 8.77 (s, 1 H)	
67	2-((3-((S)-sec-Butoxi)-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	Compuesto intermedio 46	0.88 (t, J=7 Hz, 3H), 1.23 (d, J=6 Hz, 3H), 1.48 - 1.72 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.95 (dd, J=10, 5 Hz, 1H), 4.05 (dd, J=10, 5 Hz, 1H), 4.17 (td, J=5, 3 Hz, 1H), 4.22 (dd, J=9, 9 Hz, 1H), 4.42 - 4.57 (m, 2H), 5.47 (q, J=7 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.86 (s ancho, 1H), 8.40 (s ancho, 1H), 8.77 (s, 1H)	412; 1.17 D
68	2-((2,2-Dimetil-3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-b]piridin-8-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	Compuesto intermedio 48	1.39 (d, J=2 Hz, 6H), 1.94 (t, J=7 Hz, 2H), 2.84 (t, J=7 Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.99 (dd, J=10, 5 Hz, 1H), 4.08 (dd, J=10, 5 Hz, 1H), 4.20 - 4.32 (m, 2H), 4.53 (dd, J=10, 7 Hz, 1H), 5.64 (q, J=7 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.01 (d, J=5 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.36 (d, J=5 Hz, 1 H), 9.00 (s, 1H)	421; 0.69 D
69	7-((3R,4R)-4-	Compuesto	1.45 (d, J=6 Hz, 3H),	423;

	Metoxitetrahidrofuran-3-il)-2-(((R)-2-metil-3,4-dihidro-2H-[1,4]dioxepino[2,3-b]piridin-9-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	intermedio 51	1.99 (m, 1H), 2.22 (m, 1 H), 2.98 (s, 3H), 4.00 (m, 1H), 4.05 - 4.16 (m, 2H), 4.20 - 4.33 (m, 3H), 4.41 (ddd, J=12, 8, 4 Hz, 1H), 4.52 (dd, J=10, 7 Hz, 1H), 5.64 (q, J=7 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.82 (d, J=6 Hz, 1H), 8.28 (d, J=6 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.02 (s, 1H	1.14 B

Ejemplo 70: 7-((3R,4S)-4-Metoxitetrahidrofuran-3-il)-2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 7-((3S,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (mezcla racémica)



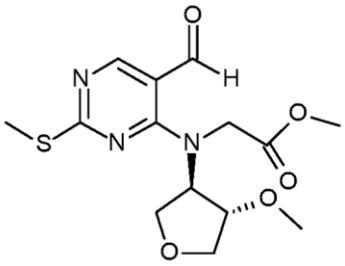
Etapa 1: Preparación de ((3S,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)glicinato de metilo y ((3R,4S)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)glicinato de metilo (mezcla racémica)



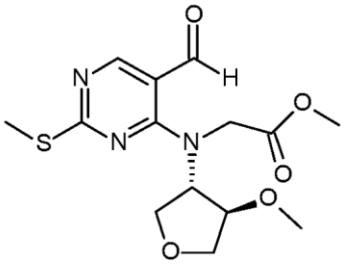
Se añadieron lentamente 4 ml (1 eq) de 2-bromoacetato de metilo en solución en 10 ml de tetrahidrofurano a una solución enfriada de 5 g (1 eq) de 4-metoxitetrahidrofuran-3-amina (disponible comercialmente) y 6 ml de trietilamina (1 eq) en 30 ml de tetrahidrofurano a 0°C. Después de agitar durante 5 horas a temperatura ambiente y completarse la reacción, la mezcla se filtró. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (eluyente: diclorometano 100% y después diclorometano/metanol (95/5) para dar 7 g de una mezcla racémica de ((3S,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)glicinato de metilo y ((3R,4S)-4-metoxitetrahidrofuran-3-

il)glicinato de metilo.

Etapa 2: Preparación de N-(5-formil-2-(metiltio)pirimidin-4-il)-N-((3S,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)glicinato de metilo y N-(5-formil-2-(metiltio)pirimidin-4-il)-N-((3R,4S)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)glicinato de metilo (mezcla racémica)

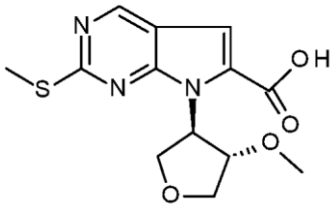


y

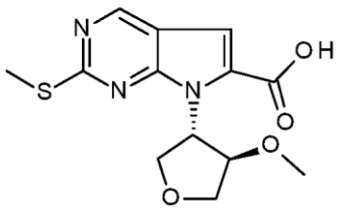


Se añadieron 1.6 ml de trietilamina (1.7 eq) a una solución de 1.25 g de 4-cloro-2-(metiltio)pirimidina-5-carbaldehído (1 eq) y 1.4 g de una mezcla racémica de ((3S,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)glicinato de metilo y ((3R,4S)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)glicinato de metilo (1.1 eq) en 15 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas, se diluyó con 100 ml de una mezcla de acetato de etilo/éter dietílico 50/50 y se vertió en agua. La capa orgánica se separó, se lavó dos veces con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en sílice, eluyendo con una mezcla de heptano/acetato de etilo (100/0 a 70/30) para dar una mezcla racémica de N-(5-formil-2-(metiltio)pirimidin-4-il)-N-((3S,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)glicinato de metilo y N-(5-formil-2-(metiltio)pirimidin-4-il)-N-((3R,4S)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)glicinato de metilo. MS (método A) m/z 342 [M+1]+; t=1.83 min.

Etapa 3: Preparación de ácido 7-((3S,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico y ácido 7-((3R,4S)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (mezcla racémica)



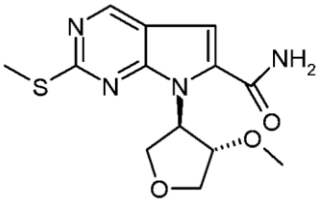
y



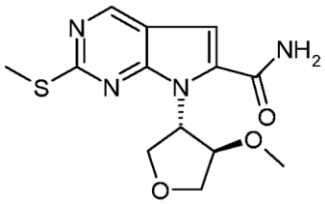
Se añadieron gota a gota 2.65 ml (5 eq) de 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec7-eno a una solución de 1.16 g de una mezcla racémica de N-(5-formil-2-(metiltio)pirimidin-4-il)-N-((3S,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)glicinato de metilo y N-(5-formil-2-(metiltio)pirimidin-4-il)-N-((3R,4S)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)glicinato de metilo (1 eq) en 15 ml de

acetonitrilo. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se recogió en 100 ml de acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de HCl 1 N. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en 32 ml de tetrahidrofurano y se añadieron 415 mg de hidróxido de litio (5 eq) en 8.6 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico 2 N (para alcanzar pH 7) y después se añadieron 100 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con 50 ml de agua y 50 ml de salmuera, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró a presión reducida para dar 1.13 g de una mezcla racémica de ácido 7-((3S,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico y ácido 7-((3R,4S)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico. MS (método A) m/z 310 [M+1]+; t=2.18 min.

Etapa 4: Preparación de 7-((3S,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida y 7-((3R,4S)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida (mezcla racémica)

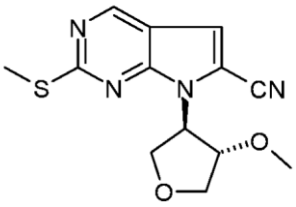


y

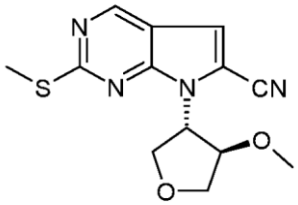


Se añadieron 0.74 g (1.25 eq) de di(1H-imidazol-1-il)metanona (CDI) a una mezcla racémica de 1.13 g de ácido 7-((3S,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico y ácido 7-((3R,4S)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (1 eq) en 11 ml de dimetilformamida. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se añadieron 2.4 ml de una solución de hidróxido amónico al 28% (5 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas, se diluyó con 100 ml de acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se lavó con 50 ml de agua y 50 ml de salmuera, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró a presión reducida para dar 0.53 g de una mezcla racémica de 7-((3S,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida y 7-((3R,4S)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida. MS (método A) m/z 309 [M+1]+; t=1.81 min.

Etapa 5: Preparación de 7-((3S,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 7-((3R,4S)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (mezcla racémica)

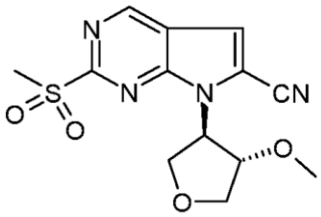


y

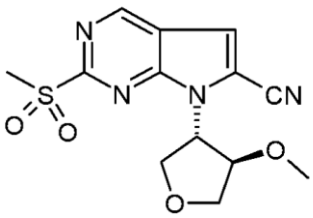


Se añadieron 0.87 ml (3.6 eq) de anhídrido trifluoroacético a una solución de 0.53 g de una mezcla racémica de 7-((3S,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida y 7-((3R,4S)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida (1 eq), 1.1 ml (4.5 eq) de trietilamina en 8 ml de tetrahidrofurano anhidro a 0°C en atmósfera de argón. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo dos veces con 50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con 50 ml de agua, después se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó en sílice, eluyendo con una mezcla de heptano/acetato de etilo (100/0 a 50/50) para dar 344 mg de una mezcla racémica de 7-((3S,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 7-((3R,4S)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo. MS (método A) m/z 291 [M+1]+; t=2.07 min.

Etapa 6: Preparación de 7-((3S,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-2-(metilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 7-((3R,4S)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-2-(metilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (mezcla racémica)



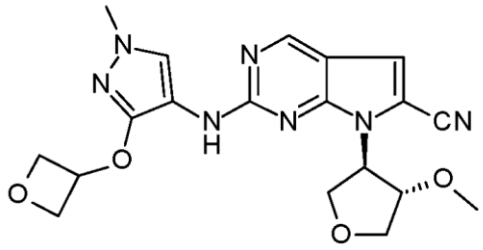
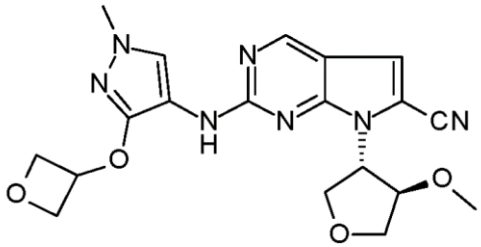
y



Se añadieron 797 mg de ácido 3-cloroperbenzoico (77% de pureza; 2.5 eq) a una solución de 344 mg (1 eq) de una mezcla racémica de 7-((3S,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 7-((3R,4S)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo en 6 ml de diclorometano a 0°C. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente después se inactivó con 10 ml de diclorometano y 10 ml de una solución

acuosa de tiosulfato sódico al 10%. La capa orgánica se lavó sucesivamente con 10 ml de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, 10 ml de salmuera, después se secó sobre sulfato magnésico y se concentró a presión reducida para dar 363 mg de una mezcla racémica de 7-((3S,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-2-(metilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 7-((3R,4S)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-2-(metilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo. MS (método A) m/z 323 [M+1]+; t=1.49 min.

Etapa 7: Preparación de 7-((3R,4S)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 7-((3S,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (mezcla racémica) - Ejemplo 70

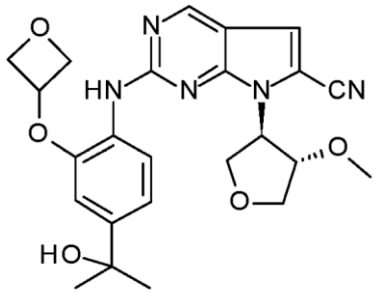

y


Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 47, una mezcla racémica de 7-((3S,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-2-(metilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 7-((3R,4S)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-2-(metilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (62 mg) y la N-(1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)formamida (compuesto intermedio 4) dieron una mezcla racémica de 7-((3R,4S)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 7-((3S,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (denominado en el presente documento 7-((trans)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo) - Ejemplo 70

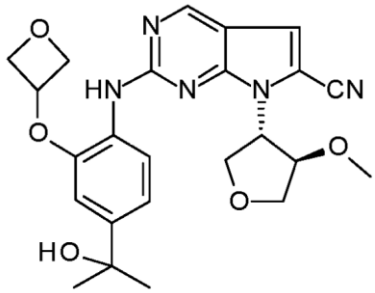
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 3.22 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.78 - 4.00 (m, 2H), 4.03 (dd, J=9, 7 Hz, 1H), 4.27 (t, J=9 Hz, 1H), 4.43 (s ancho, 1H), 4.50 - 4.57 (m, 2H), 4.75 - 4.83 (m, 2H), 4.86 (s ancho, 1H), 5.30 (quin, J=6 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.81 (s ancho, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.87 (s ancho, 1H). MS (método B) m/z 412 [M+1]+; t=1.28 min.

Ejemplo 71: 2-((4-(2-Hidroxipropan-2-il)-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)amino)-7-((3S,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((4-(2-

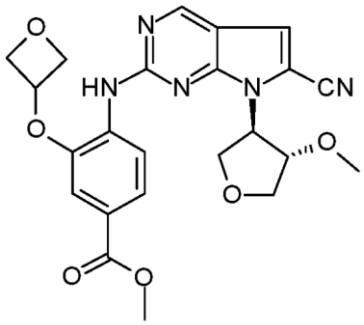
hidroxipropan-2-il)-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)amino)-7-((3R,4S)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (mezcla racémica)



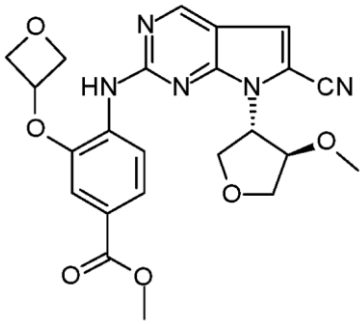
y



Etapa 1: Preparación de 4-((6-ciano-7-((3S,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-(oxetan-3-iloxi)benzoato de metilo y 4-((6-ciano-7-((3R,4S)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-(oxetan-3-iloxi)benzoato de metilo (mezcla racémica)

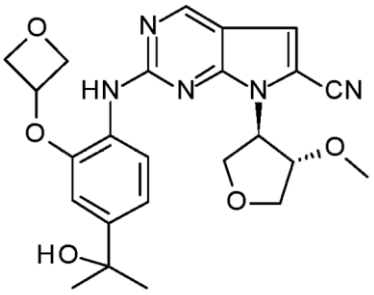


y

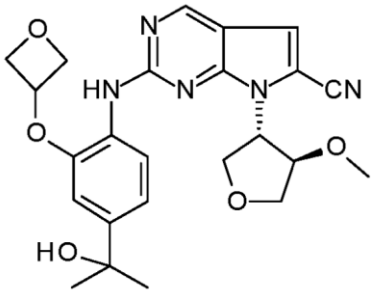


Siguiendo en general el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 1, una mezcla racémica de 7-((3S,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-2-(metilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 7-((3R,4S)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-2-(metilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (100 mg) (etapa 6 del ejemplo 70) y el 4-formamido-3-(oxetan-3-iloxi)benzoato de metilo (86 mg) (compuesto intermedio 35) dieron una mezcla racémica de 4-((6-ciano-7-((3S,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-(oxetan-3-iloxi)benzoato de metilo y 4-((6-ciano-7-((3R,4S)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-(oxetan-3-iloxi)benzoato de metilo (58 mg). MS (método A) m/z 466 [M+1]+; t=2.39 min

Etapa 2: Preparación de 2-((4-(2-Hidroxipropan-2-il)-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)amino)-7-((3S,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((4-(2-hidroxipropan-2-il)-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)amino)-7-((3R,4S)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (mezcla racémica) - Ejemplo 71



y

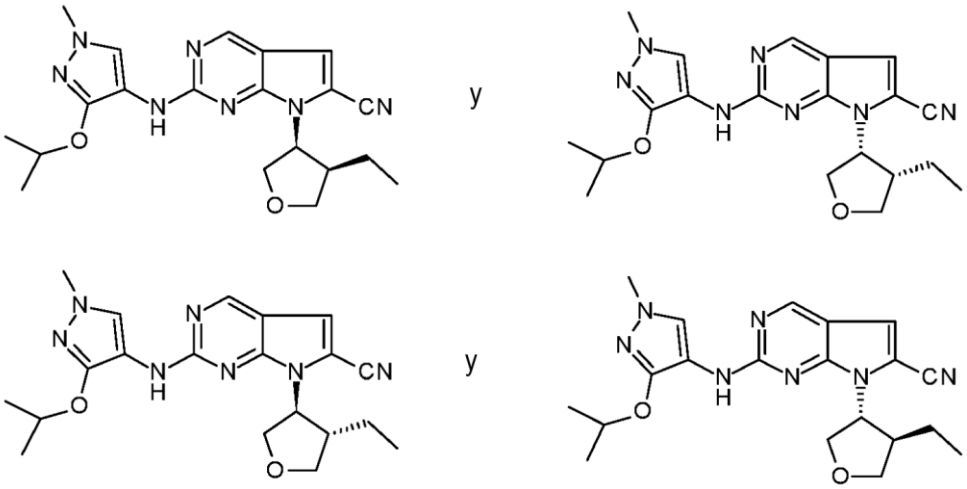


Se añadieron 415 µl (10 eq) de bromuro de metilmagnesio 3 M en tetrahidrofurano a una solución de 58 mg (1 eq) de una mezcla racémica de 4-((6-ciano-7-((3S,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-(oxetan-3-iloxi)benzoato de metilo y 4-((6-ciano-7-((3R,4S)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-(oxetan-3-iloxi)benzoato de metilo en 4 ml de tetrahidrofurano a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0°C, después la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con 50 ml de agua y 50 ml de salmuera, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en sílice, eluyendo con una mezcla de heptano/AcOEt/solución de amoniaco en metanol 7 N (80/18/2) para dar 31 mg de mezcla racémica de 2-((4-(2-hidroxipropan-2-il)-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)amino)-7-((3S,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((4-(2-hidroxipropan-2-il)-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)amino)-7-((3R,4S)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (denominado en el presente documento 2-((4-(2-hidroxipropan-2-il)-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)amino)-7-((trans)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo) - Ejemplo 71

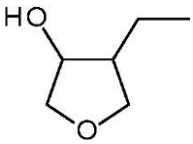
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.42 (s, 6H), 3.23 (s, 3H), 3.82 (dd, J=10, 3 Hz, 1H), 3.97-4.10 (m, 2H), 4.28 (t, J=9 Hz, 1H), 4.49 (dt, J=6, 3 Hz, 1H), 4.59 (dd, J=7, 5 Hz, 2H), 4.86-4.98 (m, 3H), 5.00 (s, 1H), 5.31 (quin, J=6 Hz, 1H), 6.74 (d, J=2 Hz, 1H), 7.06 (dd, J=8, 2 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.95 (d, J=8 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.91 (s, 1H). MS (método B) m/z 466 [M+1]+; t=1.45 min.

Ejemplo 72 y Ejemplo 73: 7-((3S,4R)-4-Etiltetrahidrofuran-3-il)-2-((3-isopropoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 7-((3R,4S)-4-etiltetrahidrofuran-3-il)-2-((3-isopropoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (mezcla racémica *cis*)

7-((3S,4S)-4-Etiltetrahidrofuran-3-il)-2-((3-isopropoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 7-((3R,4R)-4-etiltetrahidrofuran-3-il)-2-((3-isopropoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo - (mezcla racémica *trans*)



Etapa 1: Preparación de 4-etiltetrahidrofuran-3-ol (isómeros *cis* y *trans* racémicos)



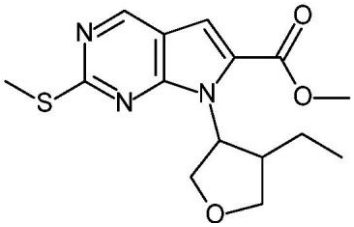
Se añadieron 502 mg (1.1 eq) de borohidruro sódico en porciones a una solución de 1.38 g (1 eq) de 4-etildihidrofuran-3(2H)-ona racémica (disponible comercialmente) en una mezcla de 15 ml de THF anhidro y 30 ml de etanol absoluto a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente después se volvió a enfriar a 0°C y se inactivó por adición de 20 ml de una solución acuosa de cloruro de hidrógeno 1 N. La mezcla se vertió sobre 100 ml de acetato de etilo y 100 ml de salmuera con agitación y la capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en ciclohexano del 0 al 60%, para dar 898 mg de una mezcla inseparable de los isómeros *cis* racémico y *trans* racémico del 4-etiltetrahidrofuran-3-ol en la relación 1/2 (RMN ^{1}H) y como un aceite incoloro.

RMN ^{1}H (400 MHz, CDCl3) δ en ppm:

Isómero *cis*: 1.01 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.30 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.90 (ancho, 1H), 2.10 (m, 1H), 3.54 (dd, J=8 y 10.2 Hz, 1H), 3.94 (dd, J=9.8 y 4 Hz, 1H), 3.99 (t, J=8.4 Hz, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.31 (t, J=4.2 Hz, 1H).

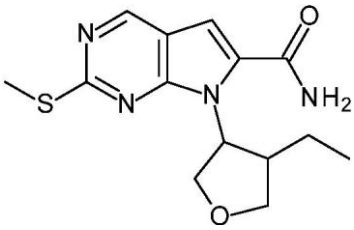
Isómero *trans*: 0.98 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.48 (m, 1H), 1.90 (ancho, 1H), 2.03 (m, 1H), 3.47 (dd, J=8.4 y 5 Hz, 1H), 3.72 (dd, J=10 y 2.3 Hz, 1H), 3.87 (m, 2H), 4.15 (m, 1H).

Etapa 2: Preparación de 7-(4-etiltetrahidrofuran-3-il)-2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo (isómeros *cis* y *trans* racémicos)



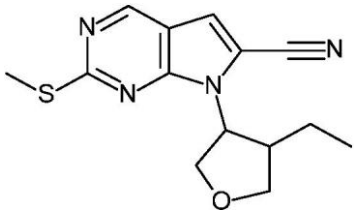
Se añadieron 3.05 g (3 eq) de trifenilfosfina y 1.14 ml (1.5 eq) de azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) a una solución de 865 mg (1 eq) de 2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo y 675 mg (1.5 eq) de una mezcla de isómeros *cis* racémico y *trans* racémico del 4-etiltetrahidrofuran-3-ol en 40 ml de tetrahidrofurano anhidro en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 2 horas después se vertió sobre 100 ml de acetato de etilo y 50 ml de agua. La capa acuosa se extrajo con 20 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en ciclohexano del 0 al 30%, para dar 1.23 g de una mezcla inseparable de isómeros *cis* racémico y *trans* racémico del 7-(4-etiltetrahidrofuran-3-il)-2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo en la relación 36/64 (LC/MS). MS (método F): Isómero *cis*: m/z 322 [M+1]+; t=1.96 min; Isómero *trans*: m/z 322 [M+1]+; t=1.90 min.

Etapa 3: Preparación de 7-(4-etiltetrahidrofuran-3-il)-2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida (isómeros *cis* y *trans* racémicos)



Una solución de 1.23 g (1 eq) de una mezcla de isómeros *cis* racémico y *trans* racémico del 7-(4-etiltetrahidrofuran-3-il)-2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo en 70 ml de una solución de amoniaco en metanol 7 N (130 eq) en un recipiente cerrado se calentó con agitación a 100°C durante 4 días. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró al vacío y se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en ciclohexano del 0 al 70%, para dar 563 mg de una mezcla inseparable de isómeros *cis* racémico y *trans* racémico del metil 7-(4-etiltetrahidrofuran-3-il)-2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida en la relación 33/67 (LC/MS). MS (método F): Isómero *cis*: m/z 307 [M+1]+; t=1.41 min; Isómero *trans*: m/z 307 [M+1]+; t=1.36 min.

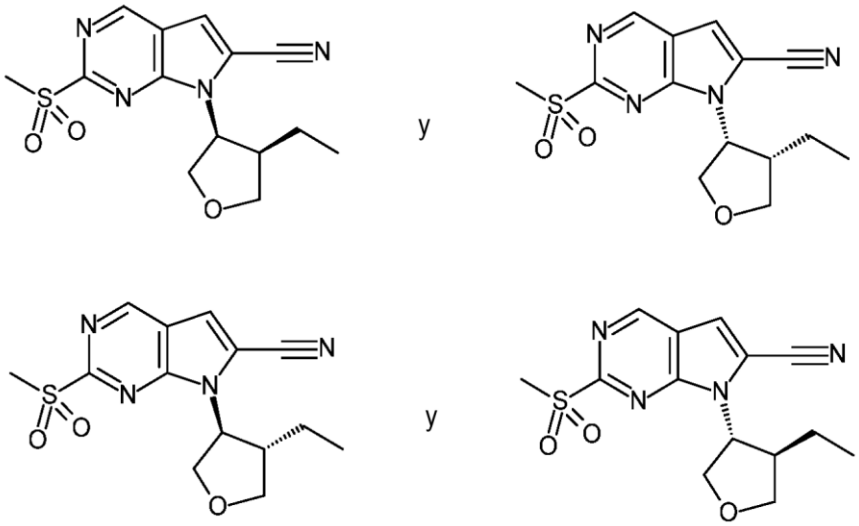
Etapa 4: Preparación de 7-(4-etiltetrahidrofuran-3-il)-2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (isómeros *cis* y *trans* racémicos)



Se añadieron 1.16 ml (4.5 eq) de trietilamina y 920 µl (3.6 eq) de anhídrido trifluoroacético sucesivamente gota a gota a una solución enfriada (0°C) de 563 mg (1 eq) de una mezcla de isómeros *cis* racémico y *trans* racémico del metil 7-(4-etiltetrahidrofuran-3-il)-2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida en 17 ml de tetrahidrofurano anhidro en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, y después se vertió sobre 20 ml de acetato de etilo y 20 ml de una solución acuosa de carbonato sódico al 10% con agitación vigorosa durante 15 min. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en ciclohexano del 0 al 20%, para dar 597 mg de una mezcla inseparable de isómeros *cis* racémico y *trans* racémico del metil 7-(4-etiltetrahidrofuran-3-il)-2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo. MS (método G): Isómero *cis*: m/z 289 [M+1]+; t=2.18 min; Isómero *trans*: m/z 289 [M+1]+; t=2.10 min.

Etapa 5: Preparación de 7-((3S,4R)-4-etiltetrahidrofuran-3-il)-2-(metilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 7-((3R,4S)-4-etiltetrahidrofuran-3-il)-2-(metilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (*cis* racémico) y 7-((3S,4S)-4-etiltetrahidrofuran-3-il)-2-(metilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 7-

((3R,4R)-4-etiltetrahidrofuran-3-il)-2-(metilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (*trans* racémico)



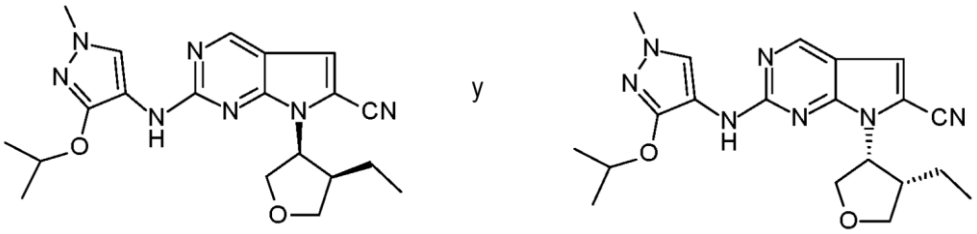
Se añadieron 1,05 g (2.05 eq) de ácido m-cloroperbenzoico (70% de pureza) en porciones a una solución enfriada (0°C) de 597 mg (1 eq) de una mezcla de isómeros *cis* racémico y *trans* racémico del metil 7-(4-etiltetrahidrofuran-3-il)-2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo en 20 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se dejó agitar durante 15 minutos a 0°C y después 1 hora a temperatura ambiente y después se diluyó con 30 ml de diclorometano. La capa orgánica se lavó sucesivamente con 10 ml de una solución acuosa de hidrogenosulfito sódico 2 N y dos veces con 20 ml de una solución acuosa de carbonato sódico al 10% y después se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en ciclohexano del 0 al 70%, para dar sucesivamente 97 mg de una primera mezcla y 281 mg de una segunda mezcla.

La primera mezcla se caracterizó por RMN como la mezcla *cis* racémica de 7-((3S,4R)-4-etiltetrahidrofuran-3-il)-2-(metilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 7-((3R,4S)-4-etiltetrahidrofuran-3-il)-2-(metilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo. MS (método F) m/z 321 [M+1]+; t=1.37 min

La segunda mezcla se caracterizó por RMN como la mezcla trans racémica de 7-((3S,4S)-4-etiltetrahidrofuran-3-il)-2-(metilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 7-((3R,4R)-4-etiltetrahidrofuran-3-il)-2-(metilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo. MS (método F) m/z 321 [M+1]+; t=1.34 min.

Etapa 6: Preparación de 7-((3S,4R)-4-etiltetrahidrofuran-3-il)-2-((3-isopropoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 7-((3R,4S)-4-etiltetrahidrofuran-3-il)-2-((3-isopropoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-

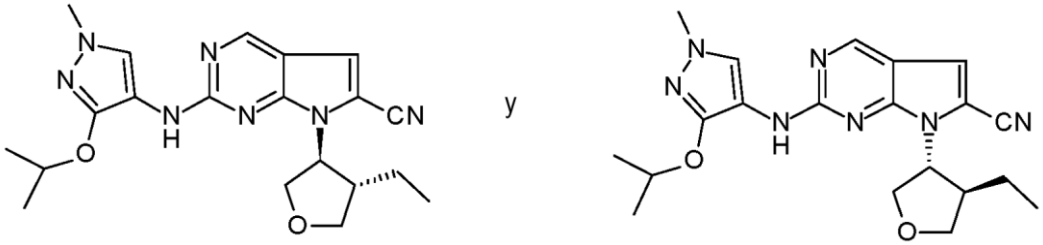
d]pirimidina-6-carbonitrilo - Ejemplo 72 *cis* racémico



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 47, la mezcla *cis* racémica de 7-((3S,4R)-4-etiltetrahidrofuran-3-il)-2-(metilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 7-((3R,4S)-4-etiltetrahidrofuran-3-il)-2-(metilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (150 mg) y la N-(3-isopropoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)formamida (90 mg) (compuesto intermedio 38) dieron 145 mg de una mezcla racémica de 7-((3S,4R)-4-etiltetrahidrofuran-3-il)-2-((3-isopropoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 7-((3R,4S)-4-etiltetrahidrofuran-3-il)-2-((3-isopropoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (denominado en el presente documento 7-((cis)-4-etiltetrahidrofuran-3-il)-2-((3-isopropoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo) como un sólido amarillo - Ejemplo 72

RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 0.65-0.78 (m, 3H), 0.85 (m, 1H), 0.97 (m, 1H), 1.26 (dd, J=6, 4 Hz, 6H), 2.47 (m oculto, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.82 (m, 1H), 4.01 (t ancho, J=8 Hz, 1H), 4.32 (dd, J=10, 8 Hz, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.71 (sept, J=6 Hz, 1H), 5.25 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.99 (s ancho, 1H), 8.48 (s ancho, 1H), 8.80 (s, 1H). MS (método D) m/z 396 [M+1]+; t=1.28 min.

Etapa 7: Preparación de 7-((3S,4S)-4-etiltetrahidrofuran-3-il)-2-((3-isopropoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 7-((3R,4R)-4-etiltetrahidrofuran-3-il)-2-((3-isopropoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo - Ejemplo 73 *trans* racémico

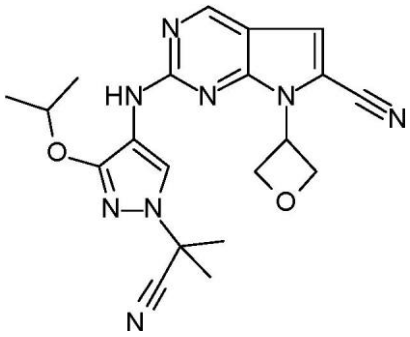


Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 47, la mezcla *trans* racémica de 7-((3S,4S)-4-etiltetrahidrofuran-3-il)-2-(metilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 7-((3R,4R)-4-etiltetrahidrofuran-3-il)-2-(metilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-

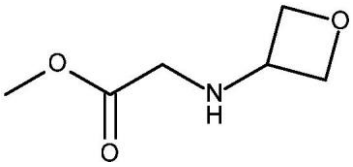
d]pirimidina-6-carbonitrilo (97 mg) y la N-(3-isopropoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)formamida (58 mg) (compuesto intermedio 38) dieron 79 mg de una mezcla racémica de 7-((3S,4S)-4-etiltetrahidrofuran-3-il)-2-((3-isopropoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 7-((3R,4R)-4-etiltetrahidrofuran-3-il)-2-((3-isopropoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (denominado en el presente documento 7-((trans)-4-etiltetrahidrofuran-3-il)-2-((3-isopropoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo).

RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 0.79 (t, J=7 Hz, 3H), 1.27 (dd, J=6, 1 Hz, 6H), 1.44-1.58 (m, 2H), 2.77 (sext, J=7 Hz, 1H), 3.54 (t, J=8 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 4.07-4.28 (m, 3H), 4.71 (quin, J=6 Hz, 1H), 4.88 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 8.01 (s ancho, 1H), 8.56 (s ancho, 1H), 8.80 (s, 1H). MS (método D) m/z 396 [M+1]+; t=1.30 min.

Ejemplo 74: 2-((1-(2-Cianopropan-2-il)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(oxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo

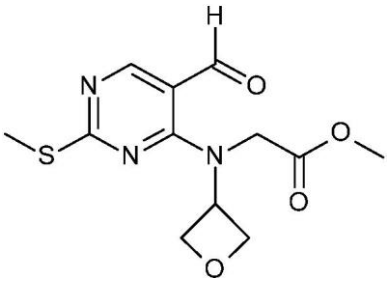


Etapa 1: Preparación de oxetan-3-ilglicinato de metilo



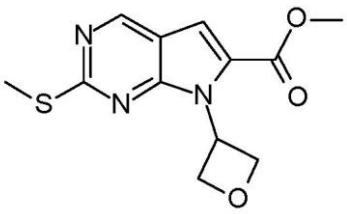
Se añadieron 6.28 g (1 eq) de 2-bromoacetato de metilo en solución en 30 ml de tetrahidrofurano a una solución de 3 g (1 eq) de 3-oxetanamina y 28 ml de trietilamina (5 eq) en 120 ml de tetrahidrofurano y 60 ml de diclorometano a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 días. La mezcla de reacción se filtró con lavados con diclorometano, se concentró a presión reducida, y después se recogió en 100 ml de diclorometano y 10 ml de salmuera. La capa acuosa se separó y se extrajo dos veces con 10 ml de diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a presión reducida para dar 5.3 g de oxetan-3-ilglicinato de metilo que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 2: Preparación N-(5-formil-2-(metiltio)pirimidin-4-il)-N-(oxetan-3-il)glicinato de metilo



Se añadieron 6.7 ml de trietilamina (1.7 eq) a una solución de 5.34 g de 4-cloro-2-(metiltio)pirimidina-5-carbaldehído (1 eq) en 100 ml de tetrahidrofurano y 20 ml de diclorometano a 0°C. Se añadieron gota a gota 5.34 g de oxetan-3-ilglicinato de metilo (1 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 semana. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de acetato de etilo y 50 ml de una solución acuosa saturada de NH_4Cl. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces con 50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con 50 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetona en diclorometano del 5 al 30%, para dar 1.48 g de N-(5-formil-2-(metiltio)pirimidin-4-il)-N-(oxetan-3-il)glicinato de metilo. MS (método A) m/z 298 [M+1]+; t=1.64 min.

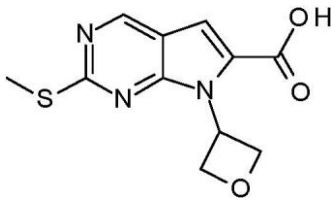
Etapa 3: Preparación de 2-(metiltio)-7-(oxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo



Se añadieron gota a gota 500 µl (5 eq) de 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec7-eno a una solución de 191 mg de N-(5-formil-2-(metiltio)pirimidin-4-il)-N-(oxetan-3-il)glicinato de metilo (1 eq) en 8 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2.5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 10 ml de acetato de etilo y se inactivó con 3.5 ml de una solución acuosa de HCl 1 N seguido de 3 ml de solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y 5 ml de una solución acuosa de ácido cítrico al 10%. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces con 10 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 10 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron a

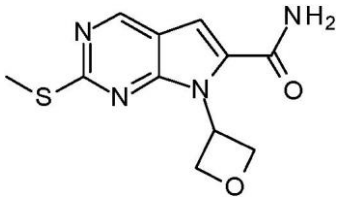
presión reducida para dar 180 mg de 2-(metiltio)-7-(oxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo. MS (método A) m/z 280 [M+1]+; t=2.06 min.

Etapa 4: Preparación de ácido 2-(metiltio)-7-(oxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico



Se añadieron 0.61 g (5 eq) de hidróxido de litio en 10 ml de agua a una solución de 1.41 g de 2-(metiltio)-7-(oxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo (1 eq) en 40 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se agitó durante 3.5 horas a temperatura ambiente, se enfrió a 0°C, y se añadieron 0.85 ml de una solución acuosa de hidróxido amónico al 30%. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas y después se concentró a presión reducida. Se añadieron 18 ml de una solución acuosa de HCl 2 N y 20 ml de acetato de etilo. El precipitado se filtró, se lavó con agua, acetato de etilo y pentano y después se secó al vacío para dar 0.98 g de ácido 2-(metiltio)-7-(oxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico. MS (método A) m/z 266 [M+1]+; t=1.71 min.

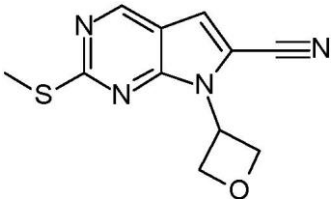
Etapa 5: Preparación de 2-(metiltio)-7-(oxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida



Se añadieron 1.06 g (1.5 eq) de di(1H-imidazol-1-il)metanona (CDI) a una solución de 1.15 g de 2-(metiltio)-7-(oxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo (1 eq) en 11 ml de dimetilformamida. La mezcla se agitó durante 45 minutos a temperatura ambiente, se enfrió a 0°C y se añadieron 0.85 ml de una solución de hidróxido amónico al 30%. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas, se diluyó con 11 ml de acetato de etilo y 55 ml de agua. Después de agitar durante 20 minutos, el precipitado resultante se filtró, se lavó dos veces con acetato de etilo y once con pentano, después se secó al vacío para dar 0.88 g de 2-(metiltio)-7-(oxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida. MS (método A) m/z

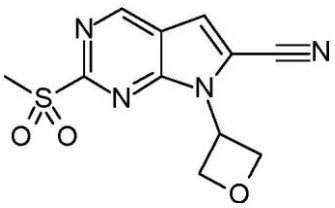
264 [M+1]+; t= 1.46 min.

Etapa 6: Preparación de 2-(metiltio)-7-(oxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



Se añadieron 2.1 ml (4.5 eq) de trietilamina a una solución de 0.88 g de 2-(metiltio)-7-(oxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida (1 eq) en 20 ml de tetrahidrofurano anhidro a 0°C en atmósfera de argón, seguido de 1.68 ml (3.6 eq) de anhídrido trifluoroacético. La mezcla se agitó durante 2.5 horas de 0°C a temperatura ambiente y se inactivó con 20 ml de diclorometano y 20 ml de solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ con agitación. La capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo dos veces con 20 ml de diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 20 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó en sílice, eluyendo con acetato de etilo en heptano al 10-50%. Las fracciones concentradas de interés se trituraron con éter diisopropílico, se filtraron, se lavaron con éter diisopropílico y pentano, y después se secaron al vacío para dar 0.76 g de 2-(metiltio)-7-(oxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo. MS (método A) m/z 247 [M+1]+; t=1.88 min.

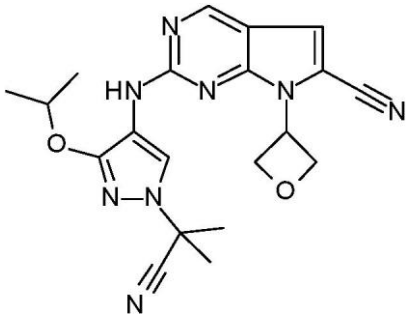
Etapa 7: Preparación de 2-(metilsulfonil)-7-(oxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



Se añadieron 1.72 g de ácido 3-cloroperbenzoico (77% de pureza; 2.5 eq) a una solución de 0.75 g (1 eq) de 2-(metiltio)-7-(oxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo en 40 ml de diclorometano a 0°C. La mezcla se agitó durante 5 minutos a 0°C y 5 horas a temperatura ambiente. Se añadieron 0.34 g (0.5 eq) de ácido 3-cloroperbenzoico y la mezcla se agitó durante 3 horas, se añadieron 0.34 g (0.5 eq) de ácido 3-cloroperbenzoico y la mezcla se agitó durante 45 minutos. Después se inactivó con 20 ml de diclorometano y 20 ml de una solución acuosa saturada de tiosulfato

sódico. La capa orgánica se separó y se añadieron 10 ml de agua, 10 ml de salmuera y 10 ml de diclorometano. El precipitado se filtró, se lavó dos veces con diclorometano y se secó al vacío para dar 0.29 g de 2-(metilsulfonil)-7-(oxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo. Las aguas madres se extrajeron dos veces con 20 ml de diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con 20 ml de solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato, dos veces con 20 ml de salmuera, después se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron a presión reducida para dar 0.57 g de 2-(metilsulfonil)-7-(oxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo Los sólidos combinados dieron 0.86 g de 2-(metilsulfonil)-7-(oxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo. MS (método A) m/z 279 [M+1]+; t=1.21 min.

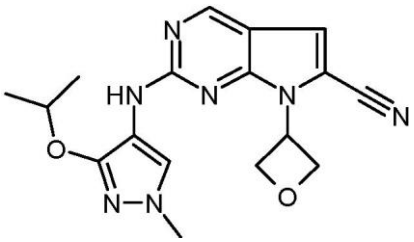
Etapa 8: Preparación de 2-((1-(2-cianopropan-2-il)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(oxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo - Ejemplo 74



Siguiendo en general el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 1, el 2-(metilsulfonil)-7-(oxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (60 mg) y la N-[1-(1-ciano-1-metil-etil)-3-isopropoxi-pirazol-4-il]formamida (51 mg) (compuesto intermedio 31) dieron el 2-((1-(2-cianopropan-2-il)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(oxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (120 mg) - Ejemplo 74

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ en ppm: 1.34 (d, J=6 Hz, 6H), 1.91 (s, 6H), 4.83 (sept, J=6 Hz, 1H), 5.01 (t, J=8 Hz, 2H), 5.44 (t ancho, J=7 Hz, 2H), 5.64 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 8.43 (s ancho, 1H), 8.83 (s ancho, 1H), 8.88 (s, 1H). MS (método C) m/z 407 [M+1]+; t= 3.43 min.

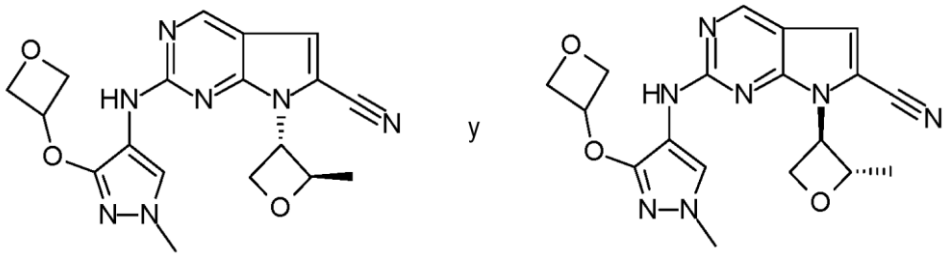
Ejemplo 75: 2-((3-lsopropoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(oxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



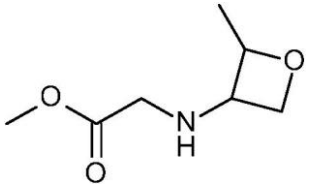
Siguiendo el procedimiento descrito del ejemplo 47, el 2-(metilsulfonil)-7-(oxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (ejemplo 74, etapa 7) (174 mg) y la N-(3-isopropoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)formamida (115 mg) (compuesto intermedio 38) dieron el 2-((3-isopropoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(oxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (149 mg) - Ejemplo 75

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.28 (d, J=6 Hz, 6H), 3.66 (s, 3H), 4.72 (sept, J=6 Hz, 1H), 5.00 (t, J=7 Hz, 2H), 5.36 (t, J=7 Hz, 2H), 5.76 (quin, J=8 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 8.17 (s ancho, 1H), 8.62 (s ancho, 1H), 8.82 (s, 1H). MS (método B) m/z 354 [M+1]+; t=1.39 min.

Ejemplo 76 y Ejemplo 77: 7-[(2S,3R)-2-Metiloxetan-3-il]-2-[[1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 7-[(2R,3S)-2-metiloxetan-3-il]-2-[[1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo

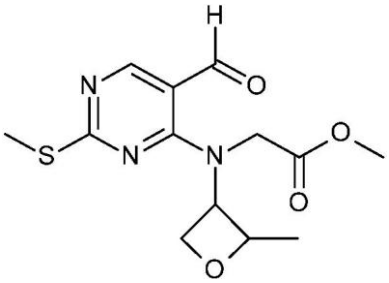


Etapa 1: Preparación de (2-metiloxetan-3-il)glicinato de metilo (racémico)



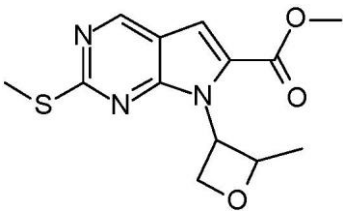
Se añadieron lentamente 1.06 ml (1 eq) de 2-bromoacetato de metilo a una solución de 1 g (1 eq) de 2-metiloxetan-3-amina y 2.43 ml de trietilamina (1.5 eq) en 30 ml de tetrahidrofurano y 10 ml de diclorometano a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se inactivó con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró a presión reducida para dar 1.92 g de (2-metiloxetan-3-il)glicinato de metilo racémico que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 2: Preparación de N-(5-formil-2-(metiltio)pirimidin-4-il)-N-(2-metiloxetan-3-il)glicinato de metilo (racémico)



Se añadieron 2.6 ml de trietilamina (1.7 eq) a una solución de 2 g de 4-cloro-2-(metiltio)pirimidina-5-carbaldehído (1 eq) en 80 ml de tetrahidrofurano y 18 ml de diclorometano a 0°C. Se añadieron gota a gota 1.86 g de (2-metiloxetan-3-il)glicinato de metilo racémico (1.1 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 días. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces con 50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con 50 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con 20% de acetato de etilo en heptano, para dar 1.5 g de N-(5-formil-2-(metiltio)pirimidin-4-il)-N-(2-metiloxetan-3-il)glicinato de metilo racémico. MS (método B) m/z 312 [M+1]+; t=1.24 min.

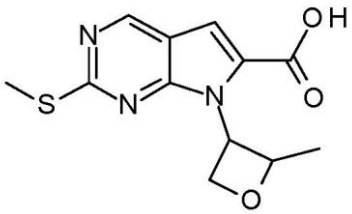
Etapa 3: Preparación de 7-(2-metiloxetan-3-il)-2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo (racémico)



Se añadieron gota a gota 3.75 ml (5 eq) de 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec7-eno a una solución de 1.5 g de N-(5-formil-2-(metiltio)pirimidin-4-il)-N-(2-metiloxetan-3-il)glicinato de metilo racémico (1 eq) en 20 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se inactivó con una solución acuosa de HCl 1 N. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en heptano al 20%, para dar 0.93 g de 7-(2-metiloxetan-3-il)-2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-

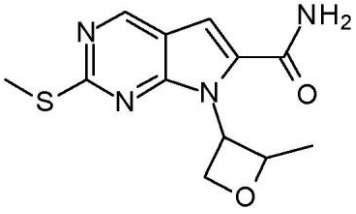
d]pirimidina-6-carboxilato de metilo racémico. MS (método B) m/z 294 [M+1]+; t= 1.69 min.

Etapa 4: Preparación de ácido 7-(2-metiloxetan-3-il)-2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (racémico)



Se añadieron 0.38 g (5 eq) de hidróxido de litio en 8 ml de agua a una solución de 0.93 g de 7-(2-metiloxetan-3-il)-2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo racémico (1 eq) en 30 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente después se acidificó con adición de una solución acuosa de HCl 2 N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, es secó con sulfato magnésico, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 0.81 g de ácido 7-(2-metiloxetan-3-il)-2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico racémico. MS (método B) m/z 280 [M+1]+; t=1.31 min.

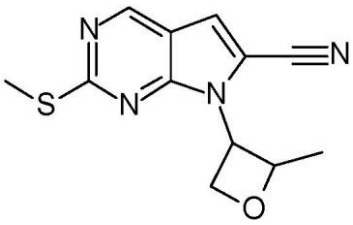
Etapa 5: Preparación de 7-(2-metiloxetan-3-il)-2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida (racémico)



Se añadieron 0.74 g (1.5 eq) de di(1H-imidazol-1-il)metanona (CDI) a una solución de 1.15 g de ácido 7-(2-metiloxetan-3-il)-2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico racémico (1 eq) en 10 ml de dimetilformamida. La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, se enfrió a 0°C y se añadieron 1.88 ml de una solución acuosa de hidróxido amónico al 30%. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se vertió sobre 20 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró en éter diisopropílico, el sólido se filtró y se secó al vacío para dar 0.83 g de 7-(2-metiloxetan-3-il)-2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida racémica. El material bruto se llevó a la siguiente

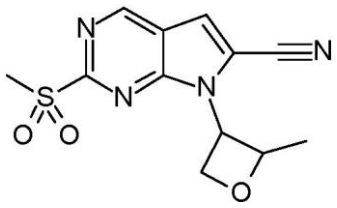
etapa sin más purificación.

Etapa 6: Preparación de 7-(2-metiloxetan-3-il)-2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (racémico)



Se añadieron 1.89 ml (4.5 eq) de trietilamina a una solución de 0.83 g de 7-(2-metiloxetan-3-il)-2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida racémica (1 eq) en 25 ml de tetrahidrofurano anhidro a 0°C en atmósfera de argón, seguido de 1.49 ml (3.6 eq) de anhídrido trifluoroacético. La mezcla se agitó durante 15 minutos dejando que la temperatura se calentara a temperatura ambiente, después se diluyó con acetato de etilo y se inactivó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se combinaron, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó en sílice, eluyendo con acetato de etilo en heptano al 20%. Las fracciones concentradas de interés se trituraron con éter diisopropílico, se filtraron, se lavaron con éter diisopropílico y pentano y después se secaron al vacío para dar 0.62 g de 7-(2-metiloxetan-3-il)-2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo racémico. MS (método B) m/z 261 [M+1]+; t= 1.50 min.

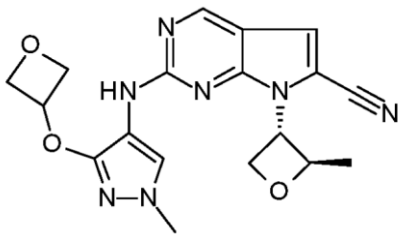
Etapa 7: Preparación de 7-(2-metiloxetan-3-il)-2-(metilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (racémico)



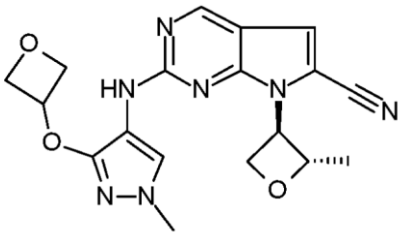
Se añadieron en porciones 1.64 g de ácido 3-cloroperbenzoico (77% de pureza; 3 eq) a una solución de 0.62 g (1 eq) de 7-(2-metiloxetan-3-il)-2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo racémico en 20 ml de diclorometano a 0°C. La mezcla se agitó durante 1 hora dejando que la temperatura se calentara a temperatura ambiente y después se inactivó con 50 ml de solución acuosa de tiosulfato sódico al 10%. La capa orgánica se separó y se lavó con 50 ml de solución acuosa de tiosulfato sódico al 10%, dos veces con 50 ml de solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y

después se secó sobre sulfato magnésico y se concentró a presión reducida para dar 0.6 g de 7-(2-metiloxetan-3-il)-2-(metilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo racémico. El material bruto se llevó a la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 8: Preparación de 7-[(2S,3R)-2-metiloxetan-3-il]-2-[[1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 7-[(2R,3S)-2-metiloxetan-3-il]-2-[[1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



y



Siguiendo en general el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 1, una mezcla racémica de 7-(2-metiloxetan-3-il)-2-(metilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (300 mg) y la N-(1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)formamida (212 mg) (compuesto intermedio 4) dieron una mezcla racémica de 7-[(2S,3R)-2-metiloxetan-3-il]-2-[[1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 7-[(2R,3S)-2-metiloxetan-3-il]-2-[[1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (denominado en el presente documento 7-[(trans)-2-metiloxetan-3-il]-2-[[1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo) (275 mg).

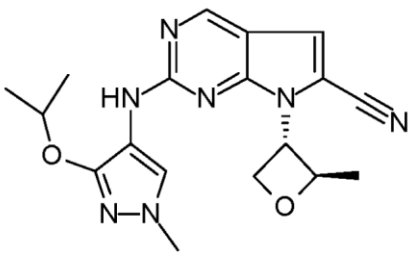
La separación quiral llevada a cabo en 267 mg de la mezcla isomérica dio 117 mg del isómero que eluye primero y 117 mg del isómero que eluye segundo (condiciones: columna Chiralpak AD, 20 µm, 350x76 mm; fase líquida: heptano 50/alcohol etílico 50/trietilamina al 0.1% durante 19 minutos y después heptano 40/alcohol etílico 60/trietilamina al 0.1 %; caudal: 400 ml/min).

Pico 1 (1er isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ en ppm: 1.45 (d, J=6 Hz, 3H), 3.64 (s, 3H), 4.57 (t ancho, J=6 Hz, 2H), 4.75-4.86 (m, 3H), 5.12-5.27 (m, 2H), 5.32 (quin, J=6 Hz, 1H), 5.56 (quin, J=6 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 8.01 (s ancho, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.95 (s ancho, 1H). MS (método B) m/z 382 [M+1]+; t=1.43 min - Ejemplo 76 (configuración absoluta desconocida)

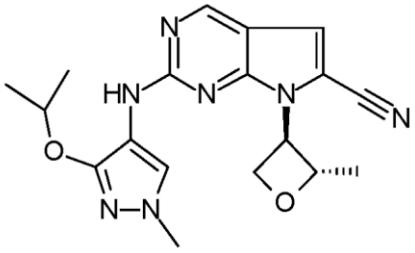
Pico 2 (2º isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ en ppm: 1.45 (d, J=6 Hz, 3H), 3.64 (s, 3H), 4.57 (t, J=6 Hz, 2H), 4.75-4.85 (m, 3H), 5.12-5.26 (m, 2H), 5.32 (quin, J=6 Hz, 1H), 5.56 (quin, J=6 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 8.02 (s ancho, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.96 (s ancho, 1H). MS (método B) m/z 382 [M+1]+; t=1.40 min - Ejemplo 77 (configuración

absoluta desconocida)

Ejemplo 78 y Ejemplo 79: 7-[(2R,3S)-2-Metiloxetan-3-il]-2-[(1-metil-3-propan-2-iloxipirazol-4-il)amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 7-[(2S,3R)-2-metiloxetan-3-il]-2-[(1-metil-3-propan-2-iloxipirazol-4-il)amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo.



y

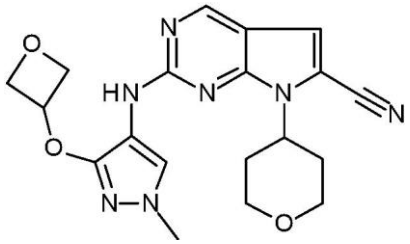


Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 47, una mezcla racémica de 7-(2-metiloxetan-3-il)-2-(metilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (300 mg) (ejemplo 76, etapa 7) (300 mg) y la N-(3-isopropoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)formamida (197 mg) (compuesto intermedio 38) dieron una mezcla racémica de 7-[(2R,3S)-2-metiloxetan-3-il]-2-[(1-metil-3-propan-2-iloxipirazol-4-il)amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 7-[(2S,3R)-2-metiloxetan-3-il]-2-[(1-metil-3-propan-2-iloxipirazol-4-il)amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (denominado en el presente documento 7-[(trans)-2-metiloxetan-3-il]-2-[(1-metil-3-propan-2-iloxipirazol-4-il)amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo) (260 mg).

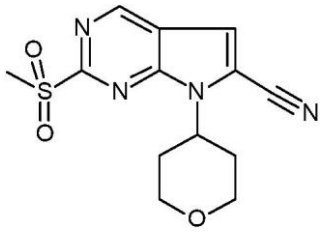
La separación quiral llevada a cabo en 250 mg de la mezcla isomérica dio 115 mg del isómero que eluye primero y 112 mg del isómero que eluye segundo (condiciones: columna Chiralpak IC, 20 µm, 350x76 mm; fase líquida: heptano 50/alcohol etílico 50; caudal: 400 ml/min). Pico 1 (1er isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.27 (d, J=6 Hz, 6H), 1.45 (d, J=6 Hz, 3H), 3.66 (s, 3H), 4.72 (sept, J=6 Hz, 1H), 4.80 (t, J=7 Hz, 1H), 5.11-5.32 (m, 2H), 5.56 (quin, J=6 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 8.00 (s ancho, 1H), 8.61 (s ancho, 1H), 8.81 (s, 1H). MS (método B) m/z 368 [M+1]+; t=1.58 min - Ejemplo 78 (configuración absoluta desconocida)

Pico 2 (2º isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.27 (d, J=6 Hz, 6H), 1.45 (d, J=6 Hz, 3H), 3.66 (s, 3H), 4.72 (sept, J=6 Hz, 1H), 4.80 (t, J=7 Hz, 1H), 5.12-5.32 (m, 2H), 5.56 (quin, J=6 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 8.00 (s ancho, 1H), 8.61 (s ancho, 1H), 8.81 (s, 1H). MS (método B) m/z 368 [M+1]+; t=1.66 min - Ejemplo 79 (configuración absoluta desconocida)

Ejemplo 80: 2-((1-Metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo

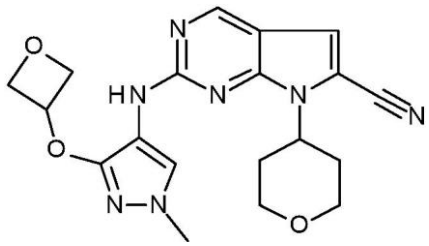


Etapa 1: Preparación de 2-(metilsulfonil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



Se prepararon 198 mg de 2-(metilsulfonil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo según el procedimiento descrito en la etapa 1 y 2, ejemplo 52, partiendo de 2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (compuesto intermedio 43) (400 mg) y tetrahidro-2H-piran-4-ol en lugar de tetrahidrofuran-3-ol). MS (método A) m/z 307 [M+1]+; t= 1.6 min.

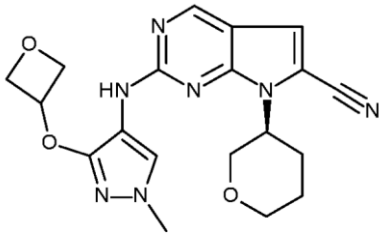
Etapa 2: Preparación de 2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



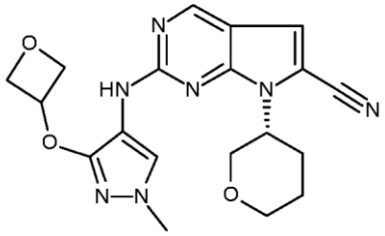
Siguiendo el procedimiento general de la etapa 5 del ejemplo 1, el 2-(metilsulfonil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (194 mg) y la N-[1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)pirazol-4-il]formamida (compuesto intermedio 4) dieron el 2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-]pirimidina-6-carbonitrilo (83 mg).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.83 (dd, J=12, 3 Hz, 2H), 2.59 (m, 2H), 3.49 (t, J=11 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 4.04 (dd, J=12, 4 Hz, 2H), 4.56 (dd, J=8, 5 Hz, 2H), 4.69 (m, 1H), 4.81 (t, J=7 Hz, 2H), 5.31 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.82 (s ancho, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.90 (s ancho, 1H). MS (método B) m/z 396 [M+1]+; t=2.58 min.

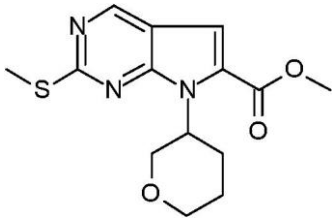
Ejemplo 81 y Ejemplo 82: (R)-2-((1-Metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y (S)-2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



y

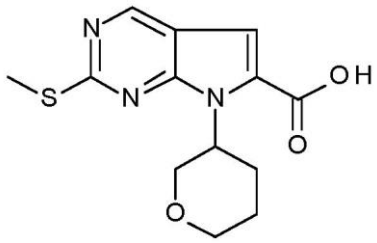


Etapa 1: Preparación de 2-(metiltio)-7-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo (mezcla racémica)



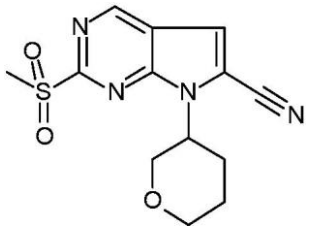
Se añadieron 3.17 g (3 eq) de trifenilfosfina, 2,47 g (3 eq) de tetrahidro-2H-piran-3-ol racémico y 2.45 g (3 eq) de azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) a una solución de 900 mg (1 eq) de 2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo (compuesto intermedio 1) en 50 ml de tetrahidrofurano anhidro en atmósfera de argón. La mezcla se agitó a 50°C durante 3 horas y a temperatura ambiente durante 15 horas, y después se añadieron otros 3 eq de trifenilfosfina, 3 eq de tetrahidro-2H-piran-3-ol y 3 eq de DIAD y la mezcla se agitó a 50°C durante otra 1 hora 30 minutos, después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en sílice, eluyendo con acetato de etilo en ciclohexano al 0-70% para dar 900 mg de 2-(metiltio)-7-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo racémico. MS (método F) m/z 308 [M+1]+; t=1.86 min.

Etapa 2: Preparación de ácido 2-metilsulfanil-7-tetrahidropiran-3-il-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (mezcla racémica)



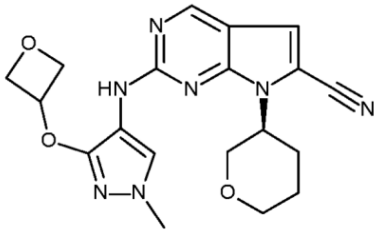
Se añadieron 2.93 ml (4 eq) de una solución acuosa de hidróxido sódico 4 N a una solución de 900 mg (1 eq) de 2-(metiltio)-7-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo racémico en 10 ml de metanol y 5 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora 30 minutos y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en 20 ml de éter dietílico y 20 ml de agua y se extrajo. La capa acuosa se acidificó a pH=1 con HCl 2 N y después se extrajo con 300 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y después se concentró al vacío para dar 756 mg de ácido 2-metilsulfanil-7-tetrahidropiran-3-il-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico racémico. MS (método F) m/z 294 [M+1]+; t= 1.53 min.

Etapa 3: Preparación de 2-metilsulfonil-7-tetrahidropiran-3-il-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (mezcla racémica)

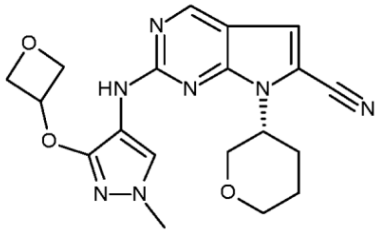


Se prepararon 603 mg de 2-metilsulfonil-7-tetrahidropiran-3-il-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo racémico según el procedimiento descrito en las etapas 2, 3 y 4 del ejemplo 1, partiendo de 756 mg de ácido 2-metilsulfanil-7-tetrahidropiran-3-il-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico racémico. MS (método F) m/z 307 [M+1]+; t=1.27 min.

Etapa 4: Preparación de (R)-2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y (S)-2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



y



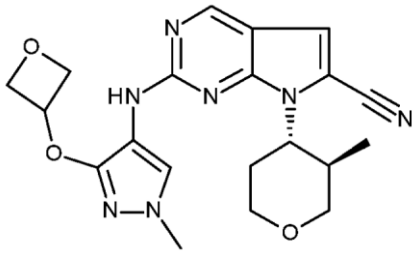
Siguiendo en general el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 1, el 2-metilsulfonil-7-tetrahidropiran-3-il-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo racémico (340 mg) y la N-[1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)pirazol-4-il]formamida (compuesto intermedio 4) dieron una mezcla racémica de (R)-2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y (S)-2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (216 mg) (denominado en el presente documento 2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo).

La separación quiral llevada a cabo en 216 mg de la mezcla isomérica dio 95 mg del isómero que eluye primero y 94 mg del isómero que eluye segundo (condiciones: columna Chiralpak AY, 20 µm, 230x100 mm; fase líquida: heptano 40/alcohol etílico 60 a heptano 20/alcohol etílico 80/trietilamina al 0.1%; caudal: 400 ml/min).

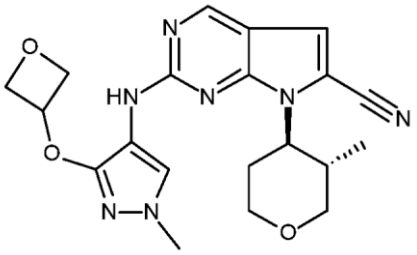
Pico 1 (1er isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.77 (m, 2H), 2.03 (d, J= 12 Hz, 1H), 2.59 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.90 (m, 2H), 4.03 (t, J=11 Hz, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.54 (t, J=6 Hz, 2H), 4.80 (t, J=8 Hz, 2H), 5.31 (quin, J=6 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.80 (s ancho, 1H)). MS (método B) m/z 396 [M+1]+; t=1.47 min - Ejemplo 81 (configuración absoluta desconocida)

Pico 2 (2º isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.69 - 1.85 (m, 2H), 2.03 (d, J= 12 Hz, 1H), 2.59 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.90 (m, 2H), 4.03 (t, J=11 Hz, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.54 (t, J=6 Hz, 2H), 4.80 (t, J=7 Hz, 2H), 5.32 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.79 (m, 2H). MS (método B) m/z 396 [M+1]+; t=1.47 min - Ejemplo 82 (configuración absoluta desconocida)

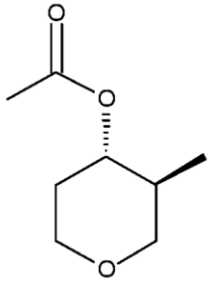
Ejemplo 83 y Ejemplo 84: 2-((1-Metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4S)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3S,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



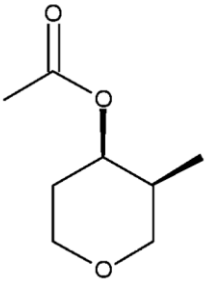
y



Etapa 1: Preparación de acetato de 3-metiltetrahidro-2H-piran-4-ilo (*trans* racémico) y acetato de 3-metiltetrahidro-2H-piran-4-ilo (*cis* racémico)



y



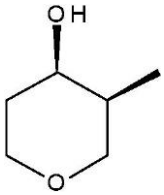
Se añadieron 5.44 g (1.25 eq) de trietilamina, 5.49 g (1.25 eq) de anhídrido acético y 526 mg (0.1 eq) de N,N-dimetil-4-aminopiridina (DMAP) a una solución de 5 g (1 eq) de una mezcla disponible comercialmente de *trans* y *cis* 3-metiltetrahidro-2H-piran-4-ol en su forma racémica (4 estereoisómeros) en 75 ml de diclorometano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas después se concentró con cuidado a la mitad a 40°C a presión reducida de 300 mbar. La solución resultante se diluyó con 100 ml de pentano y se purificó en sílice, eluyendo con éter dietílico en pentano al 0-100% para dar sucesivamente 3.45 g de acetato de 3-metiltetrahidro-2H-piran-4-ilo (*trans* racémico) y 2.15 g de acetato de 3-metiltetrahidro-2H-piran-4-ilo (*cis* racémico).

acetato de 3-metiltetrahidro-2H-piran-4-ilo (*trans* racémico)

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ en ppm: 0.85 (d, J=6.7 Hz, 3H); 1.61 (m, 1H); 1.83 (m, 1H); 1.96 (m, 1H); 2.07 (s, 3H); 3.10 (dd, J=10.6 Hz y J=11.9 Hz, 1H); 3.46 (m, 1H); 3.87 (dd, J=4.7 Hz y J=11.8 Hz, 1H); 3.95 (m, 1H); 4.58 (td, J=4.6 Hz y J=10.1 Hz, 1H).

acetato de 3-metiltetrahidro-2H-piran-4-ilo (*cis* racémico): RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ en ppm: 0.86 (d, J=6.9 Hz, 3H); 1.80 (m, 2H); 2.00 (m, 1H); 2.08 (s, 3H); 3.47 (dd, J=8.9 Hz y J=12 Hz, 1H); 3.60 (dd, J=4.2 Hz y J= 11.2 Hz, 1H); 3.68 (m, 2H); 5.04 (q, J=4.5 Hz, 1H).

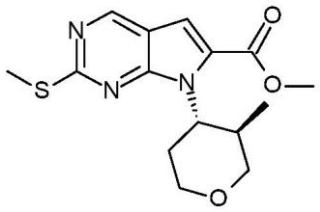
Etapa 2: Preparación de 3-metiltetrahidropiran-4-ol (*cis* racémico)



Se añadieron 2.15 g (1 eq) de acetato de 3-metiltetrahidro-2H-piran-4-ilo (*cis* racémico) a 14.5 ml (1.07 eq) de una solución de metóxido sódico en metanol 1 N previamente enfriada (-5°C). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora 30 minutos y después se inactivó con 7.3 ml (1.07 eq) de una solución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico 2 N. Después de añadir otros 30 ml de éter dietílico, la suspensión se filtró sobre una almohadilla de decalita y la torta de filtración se aclaró dos veces con 15 ml de éter dietílico. El filtrado se concentró a 40°C a presión reducida de 120 mbar y el residuo se purificó en sílice, eluyendo con éter dietílico en pentano al 0-100% para dar (después de concentración a 40°C a presión reducida de 120 mbar) 1.17 g de 3-metiltetrahidropiran-4-ol (*cis* racémico).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ en ppm: 0.91 (d, J=7 Hz, 3H); 1.56 (s ancho, 1H); 1.70 (m, 1H); 1.80 (m, 1H); 1.90 (m, 1H); 3.56 (m, 3H); 3.80 (ddd, J=11.8 Hz, J=9.6 Hz y J=3.3 Hz, 1H); 3.93 (m, 1H).

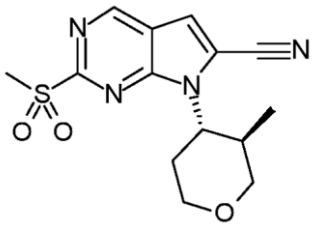
Etapa 3: Preparación de 2-metilsulfanil-7-[(trans)-3-metiltetrahidropiran-4-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo (*trans* racémico)



Se añadieron 1.75 g (2 eq) de trifenilfosfina, 568 mg (1.5 eq) de 3-metiltetrahidropiran-4-ol (*cis* racémico) y 1.32 g (2 eq) de azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) a una solución de 750 mg (1 eq) de 2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo (compuesto intermedio 1) en 40 ml de tetrahidrofurano anhidro en atmósfera de argón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas después se añadieron otros 1 eq de trifenilfosfina, 1 eq de 3-metiltetrahidropiran-4-ol (*cis* racémico) y 1 eq de DIAD y la mezcla se agitó a 50°C durante 2 horas y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en sílice, eluyendo con acetato de etilo en ciclohexano al 0-50% para dar 870 g de 2-metilsulfanil-7-[(trans)-3-metiltetrahidropiran-4-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo (*trans* racémico).

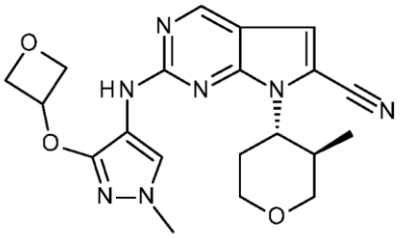
MS (método F) m/z 322 [M+1]+; t= 1.91 min.

Etapa 4: Preparación de 2-metilsulfonil-7-[3-metiltetrahidropiran-4-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (*trans* racémico)

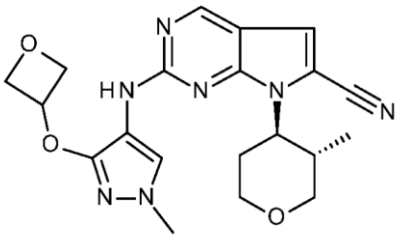


Siguiendo la etapa 2 y 3 del ejemplo 81, 1.03 g de 2-metilsulfanil-7-[3-metiltetrahidropiran-4-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo (*trans* racémico) dieron 700 mg de 2-metilsulfonil-7-[3-metiltetrahidropiran-4-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (*trans* racémico). MS (método F) m/z 321 [M+1]+; t=1.34 min.

Etapa 5: Preparación de 2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4S)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3S,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



y



Siguiendo en general el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 1, el 2-metilsulfonil-7-[3-metiltetrahidropiran-4-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (*trans* racémico) (350 mg) y la N-[1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)pirazol-4-il]formamida (226 mg) (compuesto intermedio 4) dieron 303 mg de una mezcla racémica de 2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4S)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3S,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (305 mg) (denominado en el presente documento 2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((trans)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo).

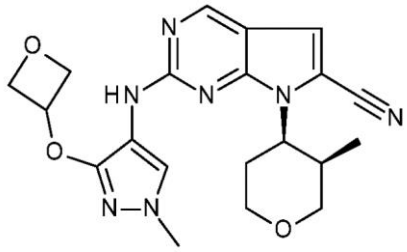
La separación quiral llevada a cabo en 303 mg de la mezcla isomérica dio 142 mg del isómero que eluye primero y 138 mg del isómero que eluye segundo (condiciones:

columna Chiralpak IC, 20 µm, 350x76.5 mm; fase líquida: heptano 20/alcohol etílico 80; caudal: 400 ml/min).

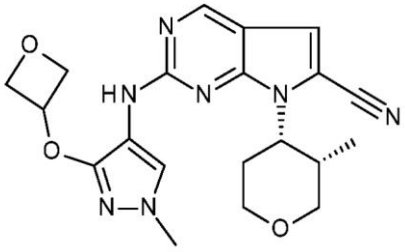
Pico 1 (1er isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 0.55 (d, J=7 Hz, 3H), 1.84 (dd, J= 13, 4 Hz, 1H), 2.47 (m oculto, 1H), 2.73 (m, 1H), 3.13 (t, J=12 Hz, 1H), 3.51 (t, J=11 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.96 (dd, J=11, 4 Hz, 1H), 4.04 (dd, J=11, 4 Hz, 1H), 4.25 (s ancho, 1H), 4.56 (t, J=6 Hz, 2H), 4.81 (t, J=7 Hz, 2H), 5.31 (quin, J=6 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.80 (s ancho, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.87 (s ancho, 1H). MS (método B) m/z 410 [M+1]+; t=1.43 min - Ejemplo 83 (configuración absoluta desconocida)

Pico 2 (2º isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 0.55 (d, J=7 Hz, 3H), 1.84 (d, J= 12 Hz, 1H), 2.43 (m oculto, 1H), 2.70 (s ancho, 1H), 3.13 (t, J=11 Hz, 1H), 3.51 (t, J=11 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.96 (dd, J=11, 4 Hz, 1H), 4.04 (dd, J=12, 4 Hz, 1H), 4.25 (s ancho, 1H), 4.56 (t, J=6 Hz, 2H), 4.81 (t, J=7 Hz, 2H), 5.31 (quin, J=6 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.80 (s ancho, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.86 (s ancho, 1H). MS (método B) m/z 410 [M+1]+; t=1.43 min - Ejemplo 84 (configuración absoluta desconocida)

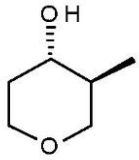
Ejemplo 85 y Ejemplo 86: 2-((1-Metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3S,4S)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



y



Etapa 1: Preparación de 3-metiltetrahidropiran-4-ol (*trans* racémico)

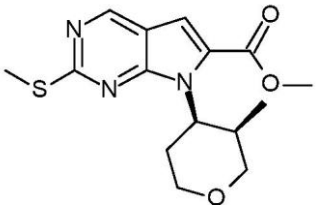


Se añadieron 3.45 g (1 eq) de acetato de 3-metiltetrahidro-2H-piran-4-ilo (*trans* racémico) a 23.5 ml (1.07 eq) de una solución de metóxido sódico en metanol 1 N previamente enfriada (-5°C). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora 30 minutos y después se inactivó con 11.8 ml (1.07 eq) de una solución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico 2 N. Después de añadir otros 50 ml de éter dietílico, la suspensión se filtró sobre una almohadilla de decalita y la torta de filtración se aclaró dos veces con 20 ml de

éter dietílico. El filtrado se concentró a 40°C a presión reducida de 120 mbar y el residuo se purificó en sílice, eluyendo con éter dietílico en pentano al 0-100% para dar (después de concentración a 40°C a presión reducida de 120 mbar) 1,78 g de 3-metiltetrahidropiran-4-ol (*trans* racémico).

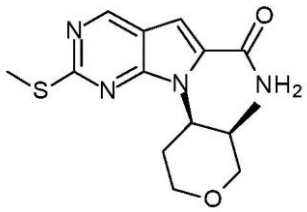
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ en ppm: 0.92 (d, J=6.6 Hz, 3H); 1.58 (m, 2H); 1.84 (s ancho, 1H); 1.88 (m, 1H); 2.98 (t, J=11.1 Hz, 1H); 3.31 (td, J=10 Hz y J=4.7 Hz, 1H); 3.40 (td, J=11.5 Hz y J=2.3 Hz, 1H); 3.82 (dd, J=4.4 Hz y J=11.6 Hz, 1H); 3.96 (m, 1H).

Etapa 2: Preparación de 2-metilsulfanil-7-[(cis)-3-metiltetrahidropiran-4-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo (*cis* racémico)



Se añadieron 1.75 g (2 eq) de trifenilfosfina, 568 mg (1.5 eq) de 3-metiltetrahidropiran-4-ol (*trans* racémico) y 1.32 g (2 eq) de azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) a una solución de 750 mg (1 eq) de 2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo (compuesto intermedio 1) en 40 ml de tetrahidrofurano anhidro en atmósfera de argón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, después se añadieron otros 1 eq de trifenilfosfina, 1 eq de racémico (trans)-3-metiltetrahidropiran-4-ol y 1 eq de DIAD y la mezcla se agitó a 50°C durante 2 horas y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en sílice, eluyendo con acetato de etilo en ciclohexano al 0-70% para dar 610 mg de 2-metilsulfanil-7-[3-metiltetrahidropiran-4-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo (*cis* racémico). MS (método F) m/z 322 [M+1]+; t=1.88 min.

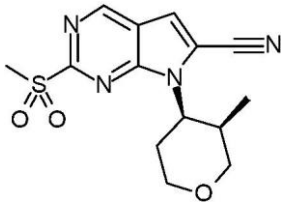
Etapa 3: Preparación de 2-metilsulfanil-7-[3-metiltetrahidropiran-4-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida (*cis* racémico)



Se agitaron 610 mg (1 eq) de 2-metilsulfanil-7-[3-metiltetrahidropiran-4-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo (*cis* racémico) en 50 ml de una solución

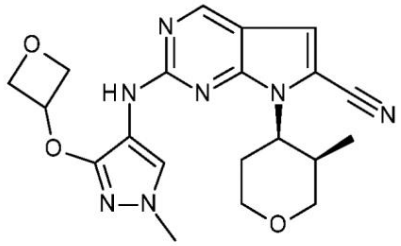
de amoniaco en metanol 7 N en un tubo sellado durante 3 días a 80°C. La mezcla después se concentró a presión reducida para dar 503 mg de 2-metilsulfanil-7-[3-metiltetrahidropiran-4-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida (*cis* racémico). MS (método E) m/z 307 [M+1]+; t=1.07 min.

Etapa 4: Preparación de 2-metilsulfonil-7-[3-metiltetrahidropiran-4-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (*cis* racémico)

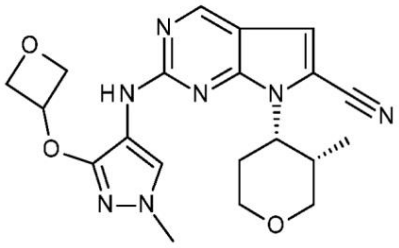


Se prepararon 473 mg de 2-metilsulfonil-7-[3-metiltetrahidropiran-4-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (cis racémico) según el procedimiento descrito en las etapas 3 y 4 del ejemplo 1, partiendo de 503 mg de 2-metilsulfanil-7-[3-metiltetrahidropiran-4-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida (*cis* racémico). MS (método F) m/z 321 [M+1]+; t=1.29 min.

Etapa 5: Preparación de 2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3S,4S)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



y



Siguiendo en general el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 1, el 2-metilsulfonil-7-[(cis)-3-metiltetrahidropiran-4-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo racémico (250 mg) y la N-[1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)pirazol-4-il]formamida (compuesto intermedio 4) dieron una mezcla racémica de 2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3S,4S)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (168 mg) (denominado en el presente documento ((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-

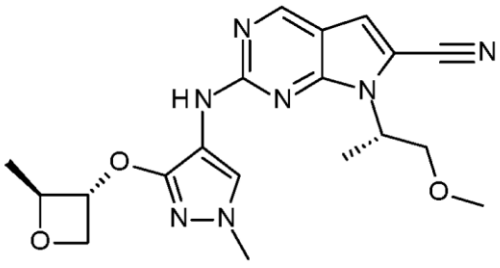
il)amino)-7-((cis)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo).

La separación quiral llevada a cabo en 162 mg de la mezcla isomérica dio 42 mg del isómero que eluye primero y 46 mg del isómero que eluye segundo (condiciones: columna Chiralpak IF, 5 µm, 250x30 mm; fase líquida: heptano 35/alcohol etílico 65; caudal: 45 ml/min).

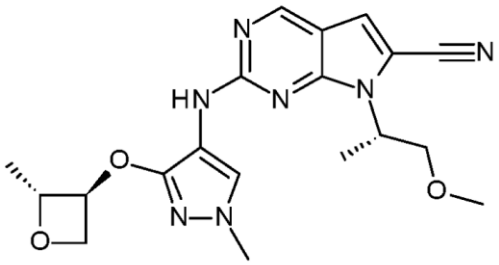
Pico 1 (1er isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 0.92 (d, J=7 Hz, 3H), 1.82 (d, J=11 Hz, 1H), 2.18 (s, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.52 (t, J=11 Hz, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.74 (m, 1H), 4.06 (dd, J=11, 4 Hz, 1H), 4.55 (t, J=6 Hz, 2H), 4.80 (t, J=7 Hz, 2H), 4.97 (dt, J=13, 4 Hz, 1H), 5.30 (quin, J=6 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.80 (s ancho, 1H), 8.80 (s, 1H). MS (método B) m/z 410 [M+1]+; t=1.45 min - Ejemplo 85 (configuración absoluta desconocida)

Pico 2 (2º isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 0.92 (d, J=7 Hz, 3H), 1.82 (d, J=11 Hz, 1H), 2.19 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.51 (t, J=11 Hz, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.74 (m, 1H), 4.06 (dd, J=11, 5 Hz, 1H), 4.55 (t, J=6 Hz, 2H), 4.80 (t, J=7 Hz, 2H), 4.97 (dt, J=13, 4 Hz, 1H), 5.30 (quin, J=6 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.80 (s ancho, 1H), 8.80 (s, 1H). MS (método B) m/z 410 [M+1]; t=1.44 min - Ejemplo 86 (configuración absoluta desconocida)

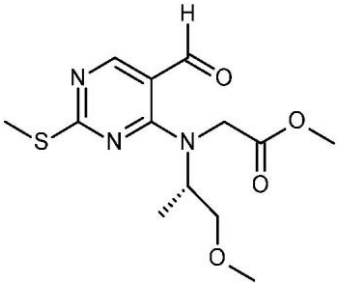
Ejemplo 87 y 88: 7-[(1S)-2-Metoxi-1-metil-etil]-2-[[1-metil-3-[(2S,3R)-2-metiloxetan-3-il]oxi-pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 7-[(1S)-2-metoxi-1-metil-etil]-2-[[1-metil-3-[(2R,3S)-2-metiloxetan-3-il]oxi-pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



y

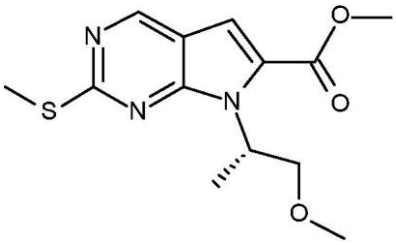


Etapa 1: Preparación de (S)-N-(5-formil-2-(metiltio)pirimidin-4-il)-N-(1-metoxipropan-2-il)glicinato de metilo



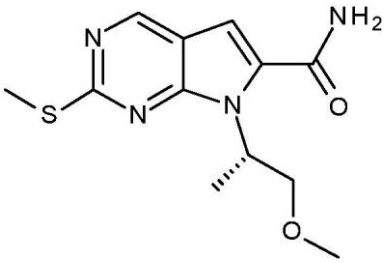
Se añadieron 3.8 ml de trietilamina (1.7 eq) a una solución de 3 g de 4-cloro-2-(metiltio)pirimidina-5-carbaldehído (1 eq) en 100 ml de tetrahidrofurano y 20 ml de diclorometano a 0°C. Se añadieron gota a gota 3.2 g de (S)-(1-metoxipropan-2-il)glicinato de metilo (1.25 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días, se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces con 50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con 50 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en heptano al 50%, para dar 4.9 g de (S)-N-(5-formil-2-(metiltio)pirimidin-4-il)-N-(1-metoxipropan-2-il)glicinato de metilo. MS (método A) m/z 314 [M+1]+; t=1.95 min.

Etapa 2: Preparación de (S)-7-(1-metoxipropan-2-il)-2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo



Se añadieron gota a gota 55.68 ml (5 eq) de 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno a una solución de 28 g de (S)-N-(5-formil-2-(metiltio)pirimidin-4-il)-N-(1-metoxipropan-2-il)glicinato de metilo (1 eq) en 350 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se inactivó con una solución acuosa de HCl 1 N. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en heptano al 20%, para dar 15 g de (S)-7-(1-metoxipropan-2-il)-2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo. MS (método A) m/z 296 [M+1]+; t=2.11 min.

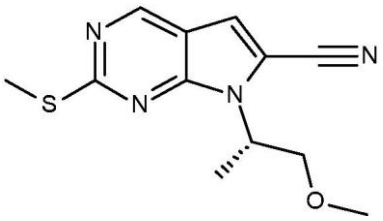
Etapa 3: Preparación de (S)-7-(1-metoxipropan-2-il)-2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida



Una solución de 15 g de (S)-7-(1-metoxipropan-2-il)-2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-

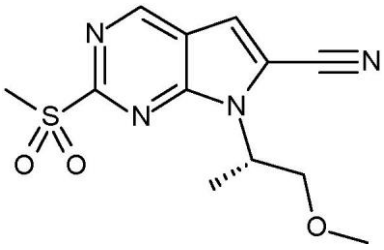
d]pirimidina-6-carboxilato de metilo (1 eq) en 400 ml de NH_3 en metanol 7 N (en un tubo sellado) se agitó durante 3 días a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para dar 12.5 g de (S)-7-(1-metoxipropan-2-il)-2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida. MS (método A) m/z 281 [M+1]+; t=1.77 min.

Etapa 4: Preparación de (S)-7-(1-metoxipropan-2-il)-2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



Se añadieron 28.2 ml (4.5 eq) de trietilamina a una solución de 12.5 g de (S)-7-(1-metoxipropan-2-il)-2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida (1 eq) en 300 ml de tetrahidrofurano anhidro a 0°C en atmósfera de argón, seguido de 22.33 ml (3.6 eq) de anhídrido trifluoroacético. La mezcla se agitó durante 45 minutos dejando que la temperatura se calentara a temperatura ambiente, y después se diluyó con acetato de etilo y se inactivó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron a presión reducida para dar 16 g de (S)-7-(1-metoxipropan-2-il)-2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo. MS (método A) m/z 263 [M+1]+; t=2.33 min.

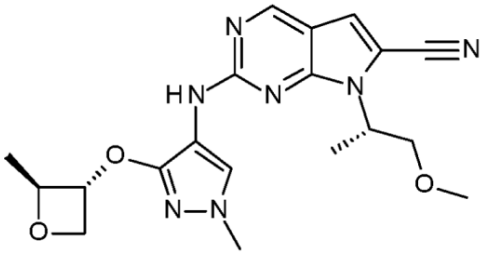
Etapa 5: Preparación de (S)-7-(1-metoxipropan-2-il)-2-(metilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



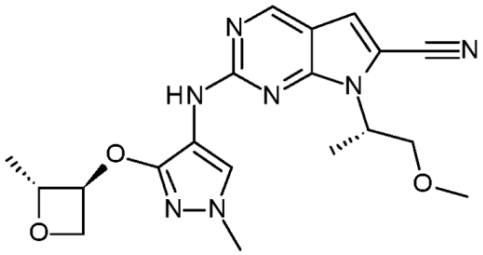
Se añadieron en porciones 23.68 g de ácido 3-cloroperbenzoico (77% de pureza; 3 eq) a una solución de 16 g (1 eq) de (S)-7-(1-metoxipropan-2-il)-2-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo en 300 ml de diclorometano a 0°C. La mezcla se agitó durante 3 horas dejando que la temperatura se calentara a temperatura ambiente y después se inactivó con 150 ml de solución acuosa de tiosulfato sódico al 10%. La capa orgánica se separó, se lavó con 150 ml de solución acuosa de tiosulfato sódico al 10%

dos veces con 150 ml de solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato, después se secó sobre sulfato magnésico y se concentró a presión reducida. El material bruto se trituró con éter diisopropílico y el sólido se filtró para dar 10 g de (S)-7-(1-metoxipropan-2-il)-2-(metilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo. MS (método A) m/z 295 [M+1]+; t=1.68 min.

Etapa 6: Preparación de 7-[(1S)-2-metoxi-1-metil-etil]-2-[[1-metil-3-[(2S,3R)-2-metiloxetan-3-il]oxi-pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 7-[(1S)-2-metoxi-1-metil-etil]-2-[[1-metil-3-[(2R,3S)-2-metiloxetan-3-il]oxi-pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



y



Siguiendo el procedimiento general de la etapa 5 del ejemplo 1, el (S)-7-(1-metoxipropan-2-il)-2-(metilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (120 mg) y una mezcla racémica de N-(1-metil-3-(((2R,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida y N-(1-metil-3-(((2S,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida (91 mg) (compuesto intermedio 19) dieron una mezcla isomérica de 7-[(1S)-2-metoxi-1-metil-etil]-2-[[1-metil-3-[(2S,3R)-2-metiloxetan-3-il]oxi-pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 7-[(1S)-2-metoxi-1-metil-etil]-2-[[1-metil-3-[(2R,3S)-2-metiloxetan-3-il]oxi-pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (119 mg) (denominado en el presente documento 7-[(1S)-2-metoxi-1-metil-etil]-2-[[1-metil-3-[(trans)-2-metiloxetan-3-il]oxi-pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo).

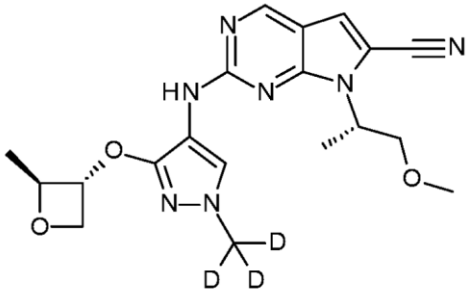
La separación quiral llevada a cabo en 110 mg de la mezcla isomérica dio 50 mg del isómero que eluye primero y 60 mg del isómero que eluye segundo (condiciones: columna Chiralpak AY, 20 µm, 250x4.6 mm; fase líquida: metanol 15/alcohol etílico 85 a metanol 40/alcohol etílico 60; caudal: 200 ml/min).

Pico 1 (1er isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.41 (d, J=6 Hz, 3H), 1.55 (d, J=7 Hz, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.64 (dd, J=11, 5 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.98 (t, J=10 Hz, 1H), 4.38 (dd, J=7, 6 Hz, 1H), 4.65 (t, J=7 Hz, 1H), 4.77 (quin, J=6 Hz, 1H), 4.84 - 4.98 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.74 (s ancho, 1H), 8.79 (s, 1H). MS (método C) m/z 398 [M+1]+; t=2.82 min - Ejemplo 87 (configuración absoluta desconocida)

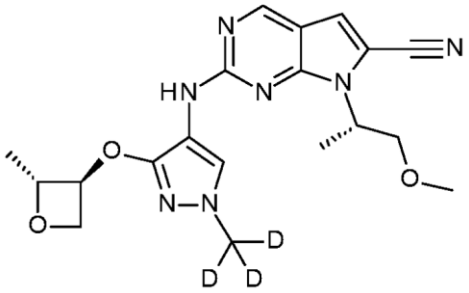
Pico 2 (2º isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.40 (d, J=6 Hz, 3H),

1.54 (d, J=7 Hz, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.64 (dd, J=10, 5 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.97 (t, J=10 Hz, 1H), 4.37 (dd, J=7, 6 Hz, 1H), 4.64 (t, J=7 Hz, 1H), 4.77 (quin, J=6 Hz, 1H), , 4.88 (q, J=5 Hz, 1H), 4.89 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.71 (s ancho, 1H), 8.78 (s, 1H). MS (método B) m/z 398 [M+1]+; t=1.47 min Ejemplo 88 (configuración absoluta desconocida)

Ejemplo 89 y 90: 7-[(1S)-2-metoxi-1-metil-etil]-2-[[3-[(2S,3R)-2-metiloxetan-3-il]oxi-1-(metil-d3)pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 7-[(1S)-2-metoxi-1-metil-etil]-2-[[3-[(2R,3S)-2-metiloxetan-3-il]oxi-1-(metil-d3)pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



y



Siguiendo el procedimiento general de la etapa 5 del ejemplo 1, el (S)-7-(1-metoxipropan-2-il)-2-(metilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (200 mg) (etapa 5 del ejemplo 87) y una mezcla racémica de N-(1-(metil-d3)-3-(((2R,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida y N-(1-(metil-d3)-3-(((2S,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida (160 mg) (compuesto intermedio 21) dieron una mezcla isomérica de 7-[(1S)-2-metoxi-1-metil-etil]-2-[[3-[(2S,3R)-2-metiloxetan-3-il]oxi-1-(metil-d3)pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 7-[(1S)-2-metoxi-1-metil-etil]-2-[[3-[(2R,3S)-2-metiloxetan-3-il]oxi-1-(metil-d3)pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (219 mg) (denominado en el presente documento 7-[(1S)-2-metoxi-1-metil-etil]-2-[[3-[(trans)-2-metiloxetan-3-il]oxi-1-(metil-d3)pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo).

La separación quiral llevada a cabo en 212 mg de la mezcla isomérica dio 98 mg del isómero que eluye primero y 95 mg del isómero que eluye segundo (condiciones: columna Chiralpak AY, 20 µm, 250x4.6 mm; fase líquida: metanol 15/alcohol etílico 85 a metanol 40/alcohol etílico 60; caudal: 200 ml/min).

Pico 1 (1er isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.40 (d, J=6 Hz, 3H), 1.54 (d, J=7 Hz, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.64 (dd, J=10, 5 Hz, 1H), 3.97 (t, J=10 Hz, 1H), 4.38 (dd, J=7, 6 Hz, 1H), 4.64 (t, J=7 Hz, 1H), 4.76 (quin, J=6 Hz, 1H), 4.83-4.96 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.73 (s ancho, 1H), 8.78 (s, 1H). MS (método C) m/z 401 [M+1]+; t=2.81 min - Ejemplo 89 (configuración absoluta desconocida)

Pico 2 (2º isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.41 (d, J=6 Hz, 3H), 1.54 (d, J=7 Hz, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.64 (dd, J=10, 5 Hz, 1H), 3.97 (t, J=10 Hz, 1H), 4.37 (dd, J=7, 6 Hz, 1H), 4.64 (t, J=7 Hz, 1H), 4.77 (quin, J=6 Hz, 1H), 4.88 (q, J=7 Hz, 1H), 4.89 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.77 (s ancho, 1H), 8.78 (s, 1H). MS (método C) m/z 401 [M+1]+; t=2.81 min - Ejemplo 90 (configuración absoluta desconocida)

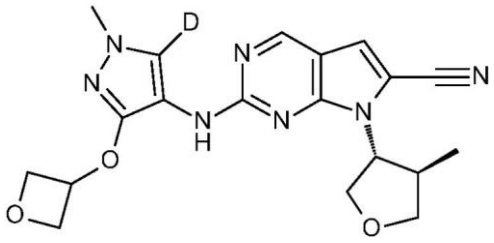
Siguiendo en general el procedimiento descrito en el ejemplo 88, la reacción del (S)-7-(1-metoxipropoan-2-il)-2-(metilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo con formamidas adecuadas dieron los ejemplos 91 a 93 en la tabla III.

Tabla III

Compuesto/ Ejemplo	Nombre	Formamida	RMN	LC/MS MH+; t, Método
91	7-[(2S)-1-Metoxipropan-2-il]-2-[[3-(oxetan-3-iloxi)-1-(metil-d3)pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	Compuesto intermedio 26	1.54 (d, J=7 Hz, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.64 (dd, J=10, 5 Hz, 1H), 3.97 (t, J=10 Hz, 1H), 4.55 (ddd, J=7, 5, 2 Hz, 2H), 4.80 (td, J=7, 2 Hz, 2H), 4.91 (m, 1 H), 5.31 (quin, J=6 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.70 (s ancho, 1H), 8.78 (s, 1H)	387; 2.62 C
92	2-[[3-(Ciclopropoxi)-1-(metoximetil)pirazol-4-il]amino]-7-[(1S)-2-metoxi-1-metil-etil]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	Compuesto intermedio 15	0.62 - 0.70 (m, 4H), 1.54 (d, J=7 Hz, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.63 (dd, J=10, 5 Hz, 1H), 3.98 (t, J=10 Hz, 1H), 4.09 (tt, J=6, 3 Hz, 1H), 4.88 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.70 (s ancho, 1 H), 8.79 (s, 1H)	398; 1.55 B

93	7-[(1S)-2-Metoxi-1-metil-etil]-2-[[1-(metilsulfonilmetil)-3-(oxetan-3-iloxi)pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	Compuesto intermedio 13	1.56 (d, J=7 Hz, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.63 (dd, J=11, 5 Hz, 1H), 4.02 (t, J=10 Hz, 1H), 4.60 (ddd, J=7, 5, 1 Hz, 2H), 4.84 (t, J=7 Hz, 2H), 4.94 (m, 1H), 5.40 (quin, J=6 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 7.44 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 9.01 (s ancho, 1H)	462; 1.33 B

Ejemplo 94: 2-((1-Metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il-5-d)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



Se disolvieron 99 mg (1 eq) de 2-[[1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)pirazol-4-il]amino]-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (ejemplo 8) en 4 ml de 1,4-dioxano anhidro en un vial de microondas, se añadieron 5-10% en moles de complejo de rutenio B* (La síntesis del catalizador de rutenio B-($Ru(O_2CAd)_2$(p-cimeno) y las condiciones de reacción se basan en ChemCatChem 2019, 11, 1-6). Se obtuvo una solución naranja homogénea. Se añadieron 2 ml de óxido de deuterio al 99.9% a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calentó durante 4 horas con irradiación de µW a 100 °C. La mezcla de reacción bruta se evaporó hasta sequedad, se disolvió en 1 ml de diclorometano y se purificó en sílice, eluyendo con heptano/acetato de etilo de 50/50 a 10/90. Se obtuvieron 90 mg de 2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il-5-d)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo disolviendo la goma obtenida en heptano/acetato de etilo 50/50 y posteriormente en NH_3 en metanol al 1%.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.05 (d, J=7 Hz, 3H), 2.93 (m, 1H), 3.47 (t, J=9 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 4.09-4.26 (m, 2H), 4.29 (m, 1H), 4.53-4.62 (m, 2H), 4.76 (t, J=6

Hz, 1H), 4.81 (t, J=7 Hz, 2H), 5.31 (quin, J=6 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.90 (s ancho, 1H). MS (método C) m/z 397 [M+1]+; t=2.7 min.

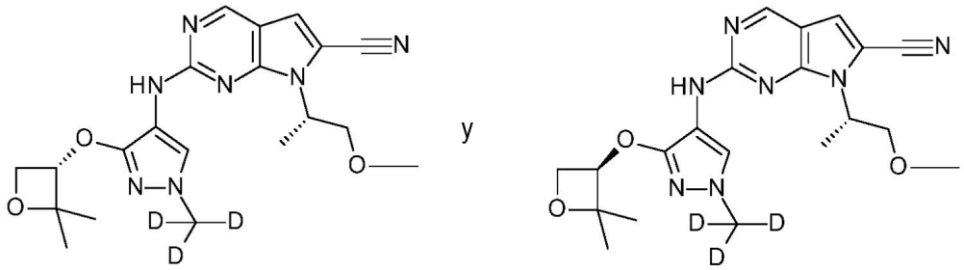
Siguiendo en general el procedimiento descrito en el ejemplo 94, la reacción de óxido de deuterio con el carbonitrilo adecuado dio los ejemplos 95 a 98 de la tabla IV.

Tabla IV

Compuesto/ Ejemplo	Nombre	Formamida	RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm	LC/MS MH+; t, Método
95	(S)-2-((3-ciclopropoxi-1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il-5-d)amino)-7-(1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	Ejemplo 92	0.68 - 0.75 (m, 4H), 1.63 (d, J=7 Hz, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.66 (dd, J=10, 5 Hz, 1H), 4.03 (t, J=10 Hz, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.97 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.41 (s ancho, 1H), 8.61 (s, 1H)	399; 2.30 A
96	2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il-5-d)amino)-7-((3S,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	Ejemplo 84	0.61 (d, J=7 Hz, 3H), 1.81 (m, 1H), 2.7 - 2.9 (s ancho, 2H), 3.13 (t, J=11 Hz, 1H), 3.51 (t, J=11 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 4.01 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 4.71 (m, 2H), 4.90 (t, J=7 Hz, 2H), 5.39 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.4 (s ancho, 1H), 8.65 (s, 1H	399; 2.16 A
97	2-((1-metil-3-((2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il-5-d)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-	Ejemplo 7	1.17 (d, J=7 Hz, 3H); 1.55 (d, J=6 Hz, 3H); 3.12 (m, 1H); 3.57 (t, J=9 Hz, 1H); 3.76 (s, 3H); 4.26 - 4.39 (m,	411; 2.22 A

	il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo		3H); 4.62 (m, 1H); 4.67 (s ancho, 1H); 4.77 - 4.84 (m, 2H); 4.98 - 5.03 (m, 1H); 7.12 (s, 1 H); 7.40 (s, 1H); 8.71 (s, 1H)	
98	2-((1-(metil-d3)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il-5-d)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	Ejemplo 19	1.17 (d, J=7 Hz, 3H), 3.15 (m, 1H), 3.57 (t, J=9 Hz, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.68 (s ancho, 1H), 4.80 (m, 3H), 4.97 (m, 2H), 5.49 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.29 (s ancho, 1H), 8.74 (s, 1H)	400; 2.07 A

Ejemplo 99 y Ejemplo 100: 2-((3-(((R)-2,2-dimetiloxetan-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((3-(((S)-2,2-dimetiloxetan-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



Se añadieron 212 mg (1 eq) de terc-butilimino-tri(pirrolidino)fosforano (BTPP) a una solución de 200 mg (1 eq) de (S)-7-(1-metoxipropan-2-il)-2-(metilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (200 mg) (etapa 5 del ejemplo 87) y 163 mg (1.05 eq) de N-(3-((2,2-dimetiloxetan-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)formamida (compuesto intermedio 52) en 18 ml de acetonitrilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se concentró al vacío. El residuo se recogió en 10 ml de metanol y 50 ml de una solución de amoniaco en metanol 7 N y se agitó durante 15 minutos y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en diclorometano del 20 al 50% para dar

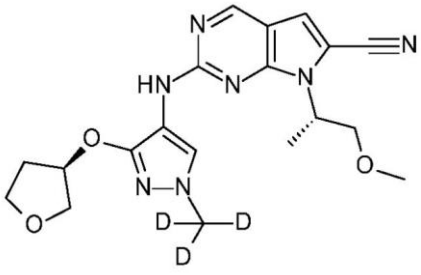
225 mg de la mezcla isomérica de 2-((3-(((R)-2,2-dimetiloxetan-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((3-(((S)-2,2-dimetiloxetan-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (denominado en el presente documento 2-((3-((2,2-dimetiloxetan-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo).

La separación quiral llevada a cabo en 218 mg de la mezcla isomérica dio 109 mg del isómero que eluye primero y 110 mg del isómero que eluye segundo (condiciones: columna Chiralpak AY, 20 µm, 250x4.6 mm; fase líquida: heptano 20 / EtOH 80 / TEA 0.1 y después heptano 50 / EtOH 50 / TEA 0.1; caudal: 400 ml/min).

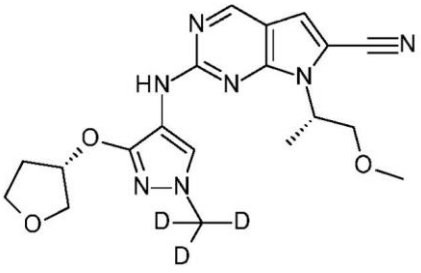
Pico 1 (1er isómero): RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.31 (s, 3H) 1.43 (s, 3H) 1.55 (d, J=7 Hz, 3H) 3.19 (s, 3H) 3.65 (dd, J=11, 5 Hz, 1H) 3.96 (t, J=11 Hz, 1H) 4.29 (dd, J=7, 6 Hz, 1H) 4.55 (t, J=7 Hz, 1H) 4.82-5.01 (m, 2H) 7.42 (s, 1H) 7.73 (s, 1H) 8.67 (s ancho, 1H) 8.79 (s, 1H); MS (método B) m/z 415[M+1]+; t=1.52 min - Ejemplo 99 (configuración absoluta desconocida)

Pico 2 (2º isómero): RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.31 (s, 3H) 1.43 (s, 3H) 1.55 (d, J=7 Hz, 3H) 3.19 (s, 3H) 3.65 (dd, J=11, 5 Hz, 1H) 3.96 (t, J=11 Hz, 1H) 4.29 (dd, J=7, 6 Hz, 1H) 4.55 (t, J=7 Hz, 1H) 4.82-5.01 (m, 2H) 7.42 (s, 1H) 7.73 (s, 1H) 8.67 (s ancho, 1H) 8.79 (s, 1H); MS (método B) m/z 415[M+1]+; t=1.52 min - Ejemplo 100 (configuración absoluta desconocida)

Ejemplo 101 y Ejemplo 102: 7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-2-((1-(metil-d3)-3-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-2-((1-(metil-d3)-3-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



y



Siguiendo el procedimiento general del ejemplo 99, el (S)-7-(1-metoxipropan-2-il)-2-(metilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (195 mg) (etapa 5 del ejemplo

87) y la N-(1-(metil-d3)-3-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida (142 mg) (compuesto intermedio 54) dieron una mezcla isomérica de 7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-2-((1-(metil-d3)-3-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-2-((1-(metil-d3)-3-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (210 mg) (denominado en el presente documento 7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-2-((1-(metil-d3)-3-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo).

La separación quiral llevada a cabo en 210 mg de la mezcla isomérica dio 94 mg del isómero que eluye primero y 100 mg del isómero que eluye segundo (condiciones: columna Chiralpak AY, 20 µm, 300x100 mm; fase líquida: metanol 20 / alcohol etílico 80 / TEA 0.1 a metanol 50 / alcohol etílico 50 / TEA 0.1; caudal: 400 ml/min).

Pico 1 (1er isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.55 (d, J=7 Hz, 3H) 1.98 - 2.18 (m, 2H) 3.20 (s, 3H) 3.60 - 3.74 (m, 2H) 3.76 - 3.86 (m, 3H) 3.97 (t, J=10 Hz, 1H) 4.92 (m, 1H) 5.11 (m, 1H) 7.41 (s, 1H) 7.73 (s ancho, 1H) 8.50 - 8.63 (m, 1H) 8.78 (s, 1H); MS (método B) m/z 401 [M+1]+; t=1.41 min - Ejemplo 101 (configuración absoluta desconocida)

Pico 2 (2º isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.55 (d, J=7 Hz, 3H) 1.98 - 2.18 (m, 2H) 3.20 (s, 3H) 3.60 - 3.74 (m, 2H) 3.76 - 3.86 (m, 3H) 3.97 (t, J= 10 Hz, 1H) 4.92 (m, 1H) 5.11 (m, 1H) 7.41 (s, 1H) 7.73 (s ancho, 1H) 8.50 - 8.63 (m, 1H) 8.78 (s, 1H); MS (método B) m/z 401 [M+1]+; t=1.41 min - Ejemplo 102 (configuración absoluta desconocida)

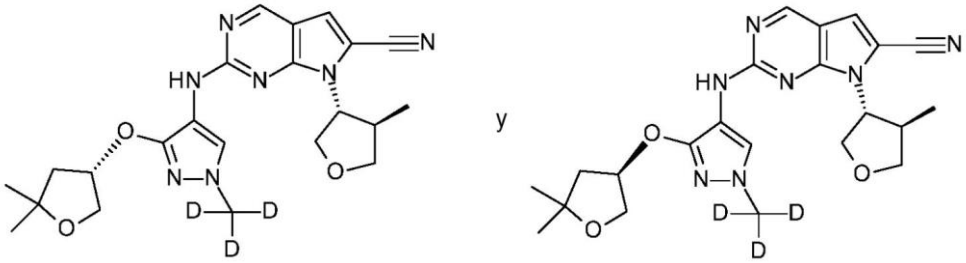
Siguiendo en general el procedimiento descrito en el ejemplo 99, la reacción del (S)-7-(1-metoxipropan-2-il)-2-(metilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo con las formamidas adecuadas dio los ejemplos 103 a 108 de la tabla V.

Tabla V

Compuesto/ Ejemplo	Nombre	Formamida	RMN	LC/MS MH+; t, Método
103	(S)-2-((3-ciclopropoxi-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	Compuesto intermedio 53	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0.57 - 0.72 (m, 4H), 1.56 (d, J=7 Hz, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.56 - 3.70 (m, 3H), 4.00 (t, J=10 Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.12 (t ancho, J=5 Hz, 2H), 4.88 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.58 (s ancho, 1H), 8.78 (s, 1H)	412;1.53 B
104	cis-2-((1-(4-hidroxi-4-metilciclohexil)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	Compuesto intermedio 55	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO - d6) δ ppm 1.15 (s, 3H) 1.27 (d, J=6 Hz, 6H) 1.46 (td, J=13, 3 Hz, 2H) 1.56 (d, J=7 Hz, 3H) 1.65 (d ancho, J=13 Hz, 2H) 1.72 - 1.81 (m, 2H) 2.02 (qd, J=12, 3 Hz, 2H) 3.19 (s, 3H) 3.64 (dd ancho, J=10, 5 Hz, 1H) 3.87 (ddt, J=12, 8, 4, 4 Hz, 1H) 4.03 (t, J=10 Hz, 1H) 4.14 (s, 1H) 4.74 (sept, J=6 Hz, 1H) 4.75 - 4.92 (m, 1H) 7.39 (s, 1H) 7.77 (s ancho, 1H) 8.34 - 8.55 (m, 1H) 8.78 (s, 1H)	468; 1.69 B
105	trans-2-((1-(4-hidroxi-4-metilciclohexil)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	Compuesto intermedio 56	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO - d6) δ ppm 1.17 (s, 3H) 1.26 (d, J=6 Hz, 6H) 1.47 - 1.65 (m, 4H) 1.55 (d, J=7 Hz, 3H) 1.81 (q ancho, J=11 Hz, 2H) 1.92 - 2,02 (m, 2H) 3.19 (s, 3H) 3.62 (dd ancho, J=10, 5 Hz, 1H) 3.92 - 4.03 (m, 2H) 4.36 (s, 1H) 4.73 (sept, J=6 Hz, 1H) 4.75 - 4.90 (m, 1H) 7.39 (s, 1H) 7.82 (m, 1H) 8.37 - 8,55 (m, 1H) 8.78 (s, 1H)	468; 1.63 B
106	cis-2-((3-ciclopropoxi-1-(4-hidroxi-4-	Compuesto intermedio	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO - d6) δ ppm 0.5 - 0.70 (m, 4H)	466; 1.64

	metilciclohexil)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	57	1.16 (s, 3H) 1.40 - 1.53 (m, 2H) 1.56 (d, J=7 Hz, 3H) 1.66 (d ancho, J=13 Hz, 2H) 1.79 (d ancho, J=11 Hz, 2H) 2.03 (m, 2H) 3.19 (s, 3H) 3.64 (dd, J=10, 5 Hz, 1H) 3.90 (m, 1H) 3.97 - 4.10 (m, 2H) 4.15 (s, 1H) 4.80 (m, 1 H) 7.39 (s, 1H) 7.79 (s ancho, 1H) 8.48 - 8.68 (m, 1H) 8.78 (s, 1H)	B
107	trans-2-((3-ciclopropoxi-1-(4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	Compuesto intermedio 58	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO - d6) δ ppm 0.55 - 0.72 (m, 4 H) 1.18 (s, 3H) 1.46 - 1.65 (m, 4H) 1.56 (d, J=7 Hz, 3H) 1.73 - 1.88 (m, 2H) 1.92 - 2.05 (m, 2H) 3.19 (s, 3H) 3.64 (dd, J=10, 5 Hz, 1H) 3.92 - 4.10 (m, 3H) 4.37 (s, 1H) 4.72 - 4.86 (m, 1H) 7.39 (s, 1H) 7.82 (s ancho, 1H) 8.46 - 8.69 (m, 1H) 8.77 (s, 1H)	466; 1.58 B
108	2-((3-(3-hidroxi-2,2-dimetilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	Compuesto intermedio 61	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO - d6) δ ppm 0.89 (m, 3H) 1.11 (m, 3H) 1.56 (d, J=7 Hz, 3 H) 1.79 - 1.89 (m, 1H) 2.45 - 2.61 (m parcialmente oculto, 1H) 3.20 (s, 3H) 3.39 - 3.47 (m, 1H) 3.66 (dd ancho, J=10, 4 Hz, 1H) 3.97 (m, 1H) 4.18 (t, J=8 Hz, 1H) 4.81 (d, J=6 Hz, 1H) 4.88 - 4.98 (m, 1H) 7.41 (s, 1H) 7.69 (s, 1H) 8.45 (s ancho, 1H) 8.77 (s, 1H)	429; 1.46

Ejemplo 109 y Ejemplo 110: 2-((3-(((S)-5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((3-(((R)-5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



Siguiendo el procedimiento general del ejemplo 99, el 2-metilsulfonil-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (150 mg) (etapa 4 del ejemplo 1) y la N-(3-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)formamida (119 mg) (compuesto intermedio 64) dieron una mezcla isomérica de 2-((3-(((S)-5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((3-(((R)-5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (denominado en el presente documento 2-((3-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo) (192 mg)

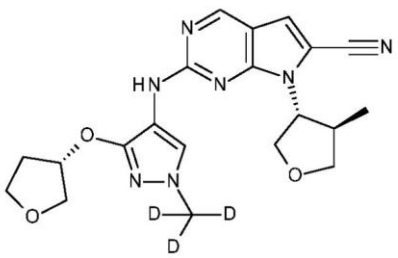
La separación quiral llevada a cabo en 141 mg de la mezcla isomérica dio 66 mg del isómero que eluye primero y 60 mg del isómero que eluye segundo (condiciones: columna Chiralpak AD, 20 µm, 76x230 mm; fase líquida: heptano 40/alcohol etílico 60 / TEA 0.1; caudal: 400 ml/min).

Pico 1 (1er isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.06 (d, J=7 Hz, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.98 (d ancho, J=14 Hz, 1H), 2.06 (dd, J=14, 7 Hz, 1H), 2.85 - 3.04 (m, 1H), 3.47 (t, J=9 Hz, 1H), 3.89 (d ancho, J=10 Hz, 1H), 4.00 (dd, J=10, 5 Hz, 1H), 4.11 - 4.42 (m, 3H), 4.71 - 4.83 (m, 1H), 5.04 - 5.15 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.94 - 8.15 (m, 1H), 8.62 - 8.78 (m, 1H), 8.81 (s, 1H); MS (método B) m/z 441[M+1]+; t=1.59 min - Ejemplo 109 (configuración absoluta desconocida)

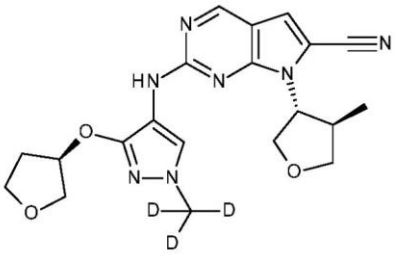
Pico 2 (2º isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.06 (d, J=7 Hz, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.97 (d ancho, J=14 Hz, 1H), 2.07 (dd, J=14, 7 Hz, 1H), 2.87 - 3.00 (m, 1H), 3.48 (t, J=9 Hz, 1H), 3.90 (d, J=10 Hz, 1H), 4.00 (dd, J=10, 5 Hz, 1H), 4.11

- 4.38 (m, 3H), 4.72 - 4.86 (m, 1H), 5.04 - 5.14 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.91 - 8.15 (m, 1H), 8.59 - 8.77 (m, 1H), 8.82 (s, 1H); MS (método B) m/z 441[M+1]+; t=1.59 min - Ejemplo 110 (configuración absoluta desconocida)

Ejemplo 111 y Ejemplo 112: 2-((1-(Metil-d3)-3-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((1-(metil-d3)-3-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



y



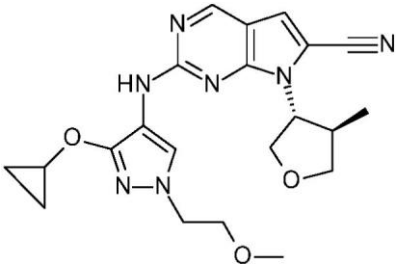
Siguiendo el procedimiento general del ejemplo 99, el 2-metilsulfonil-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (250 mg) (etapa 4 del ejemplo 1) y la N-(1-(metil-d3)-3-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida (racémica) (175 mg) (compuesto intermedio 54) dieron una mezcla isomérica de 2-((1-(metil-d3)-3-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((1-(metil-d3)-3-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (denominado en el presente documento 2-((1-(metil-d3)-3-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo) (242 mg).

La separación quiral llevada a cabo en 242 mg de la mezcla isomérica dio 112 mg del isómero que eluye primero y 122 mg del isómero que eluye segundo (condiciones: columna Chiralpak AY, 20 µm, 230x100 mm; fase líquida: metanol 30/alcohol etílico 70 / TEA 0.1; caudal: 400 ml/min).

Pico 1 (1er isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.06 (d, J=7 Hz, 3H) 2.02 - 2.18 (m, 2H) 2.93 (sept, J= 8 Hz, 1H) 3.48 (t, J=8 Hz, 1H) 3.68 - 3.76 (m, 1H) 3.78 - 3.89 (m, 3H) 4.17 (t, J=10 Hz, 1H) 4.22 (t, J=8 Hz, 1H) 4.25 - 4.37 (m, 1H) 4.72 - 4.85 (m, 1H) 5.11 (m, 1H) 7.47 (s, 1H) 7.95 - 8.16 (m, 1H) 8.65 - 8,83 (m, 1H) 8.82 (s, 1H); MS (método B) m/z 413[M+1]+; t= 1.46 min - Ejemplo 111 (configuración absoluta desconocida).

Pico 2 (2º isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.06 (d, J=7 Hz, 3H) 2.02 - 2.18 (m, 2H) 2.93 (sept, J= 8 Hz, 1H) 3.48 (t, J=8 Hz, 1H) 3.68 - 3.76 (m, 1H) 3.78 - 3.89 (m, 3H) 4.17 (t, J=10 Hz, 1H) 4.22 (t, J=8 Hz, 1H) 4.25 - 4.37 (m, 1H) 4.72 - 4.85 (m, 1H) 5.11 (m, 1H) 7.47 (s, 1H) 7.95 - 8.16 (m, 1H) 8.65 - 8,83 (m, 1H) 8.82 (s, 1H); MS (método B) m/z 413[M+1]+; t= 1.46 min - Ejemplo 112 (configuración absoluta desconocida).

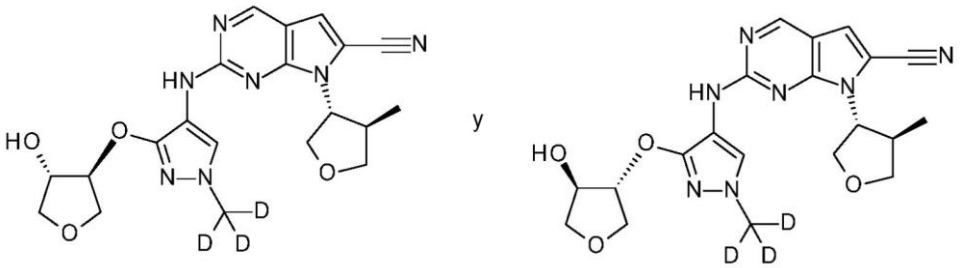
Ejemplo 113: 2-((3-Ciclopropoxi-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



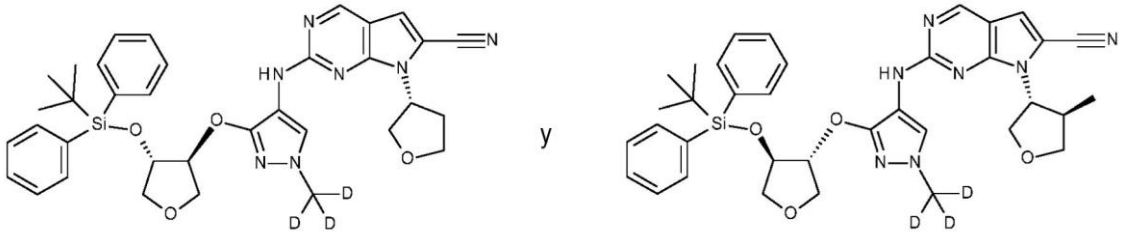
Siguiendo el procedimiento general del ejemplo 99, el 2-metilsulfonil-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (150 mg) (etapa 4 del ejemplo 1) y la N-(3-ciclopropoxi-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)formamida (111 mg) (compuesto intermedio 53) dieron el 2-((3-ciclopropoxi-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (115 mg).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0.55 - 0.75 (m, 4H), 1.06 (d, J=7 Hz, 3H), 2.93 (sept, J=7 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.47 (t, J=9 Hz, 1H), 3.68 (t, J=5 Hz, 2H), 4.04 - 4.13 (m, 3H), 4.16 (t, J=9 Hz, 1H), 4.23 (t ancho, J=8 Hz, 1H), 4.25 - 4,35 (m, 1H), 4.79 (q ancho, J=8 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.96 - 8.15 (m, 1H), 8.65 - 8,80 (m, 1H), 8.81 (s, 1H); MS (método B) m/z 424[M+1]+; t=1.6 min

Ejemplo 114 y Ejemplo 115: 2-((3-(((3S,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((3-(((3R,4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo

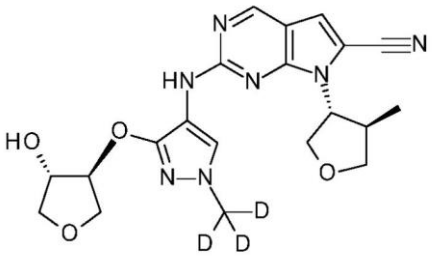


Etapa 1: Preparación de 2-((3-(((3S,4S)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((3-(((3R,4R)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo

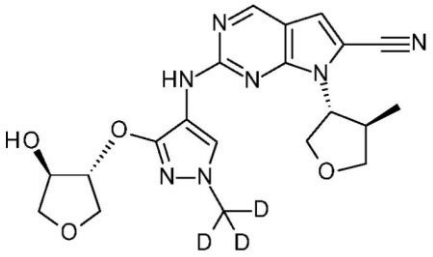


Siguiendo el procedimiento general del ejemplo 99, el 2-metilsulfonil-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (200 mg) (etapa 4 del ejemplo 1) y una mezcla racémica de N-(1-(metil-d3)-3-(((3R,4R)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida y N-(1-(metil-d3)-3-(((3S,4S)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida (306 mg) (compuesto intermedio 65) dieron una mezcla isomérica de 2-((3-(((3S,4S)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((3-(((3R,4R)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (362 mg). MS (método B) m/z 667 [M+1]+; t=3.56 min.

Etapa 2: Preparación de 2-((3-(((3S,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((3-(((3R,4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



y



Se añadieron 1.6 ml de fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en THF (3 eq) a 0°C a una solución de una mezcla isomérica de 2-((3-(((3S,4S)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((3-(((3R,4R)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (362 mg) (1 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 5 minutos y después a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en 50 ml de acetato de etilo y 20 ml de una solución acuosa saturada de cloruro amónico. Las dos capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol en diclorometano del 5% al 20%, para dar 192 mg de una mezcla isomérica de 2-((3-(((3S,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((3-(((3R,4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (denominado en el presente documento 2-((3-((trans-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo).

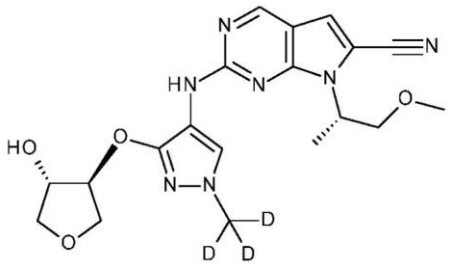
La separación quiral llevada a cabo en 111 mg de la mezcla isomérica dio 46 mg del isómero que eluye primero y 44 mg del isómero que eluye segundo (condiciones: columna Lux Amylose-1, 5 µm, 250x30 mm; fase líquida: heptano 20/alcohol etílico 80 / TEA 0.1; caudal: 40 ml/min).

Pico 1 (1er isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.06 (d, J=7 Hz, 3H)

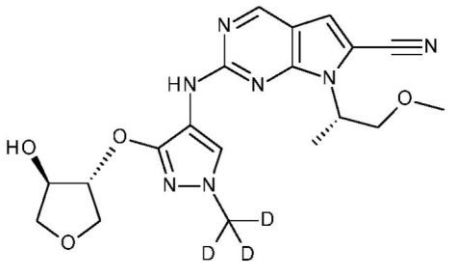
2.92 (m, 1H) 3.48 (t, J=8 Hz, 1H) 3.58 (d ancho, J=8 Hz, 1H) 3.81 (d ancho, J=10 Hz, 1H) 3.87 - 3.94 (m, 1H) 3.97 (dd ancho, J=10, 4 Hz, 1H) 4.17 (t ancho, J=8 Hz, 1H) 4.23 (t ancho, J=8 Hz, 1H) 4.27 - 4.36 (m, 2H) 4.72 - 4.83 (m, 2H) 5.26 (d, J=3 Hz, 1H) 7.47 (s, 1H) 7.93 - 8.22 (m, 1H) 8.67 - 8.90 (m, 1H) 8.81 (s, 1H); MS (método B) m/z 429[M+1]+; t=1.30 min - Ejemplo 114 (configuración absoluta desconocida)

Pico 2 (2º isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.06 (d, J=7 Hz, 3H) 2.92 (m, 1H) 3.48 (t, J=8 Hz, 1H) 3.58 (d ancho, J=8 Hz, 1H) 3.81 (d ancho, J=10 Hz, 1H) 3.87 - 3.94 (m, 1H) 3.97 (dd ancho, J=10, 4 Hz, 1H) 4.17 (t ancho, J=8 Hz, 1H) 4.23 (t ancho, J=8 Hz, 1H) 4.27 - 4.36 (m, 2H) 4.72 - 4.83 (m, 2H) 5.26 (d, J=3 Hz, 1H) 7.47 (s, 1H) 7.93 - 8.22 (m, 1H) 8.67 - 8.90 (m, 1H) 8.81 (s, 1H); MS (método B) m/z 429[M+1]+; t=1.30 min - Ejemplo 115 (configuración absoluta desconocida)

Ejemplo 116 y Ejemplo 117: 2-((3-(((3S,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((3-(((3R,4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



y



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 114, sustituyendo el 2-metilsulfonil-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo por el (S)-7-(1-metoxipropan-2-il)-2-(metilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (200 mg) (etapa 5 del ejemplo 87), se obtuvieron 117 mg de una mezcla isomérica de 2-((3-(((3S,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((3-(((3R,4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (denominado en el presente documento 2-((3-((trans-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo).

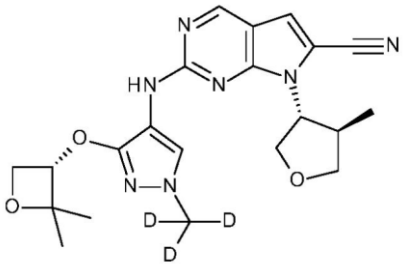
La separación quiral llevada a cabo en 117 mg de la mezcla isomérica dio 50 mg del isómero que eluye primero y 54 mg del isómero que eluye segundo (condiciones:

columna Chiralpak AY, 20 µm, 350x76 mm; fase líquida: heptano 50/alcohol etílico 50 / TEA 0.1; caudal: 400 ml/min).

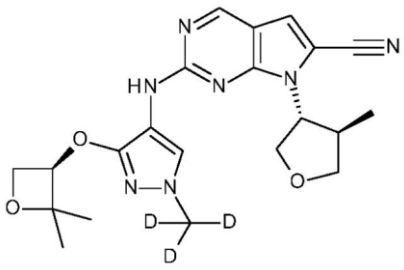
Pico 1 (1er isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.56 (d, J=7 Hz, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.55 (d, J=9 Hz, 1H), 3.66 (dd, J=11, 5 Hz, 1H), 3.78 (d, J=10 Hz, 1H), 3.86 (dd, J=9, 4 Hz, 1H), 3.92 - 4.02 (m, 2H), 4.26 - 4.30 (m, 1H), 4.80 (d, J=3 Hz, 1H), 4.86 - 5.04 (m, 1H), 5.26 (d, J=4 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.60 (s ancho, 1H), 8.78 (s, 1H); MS (método B) m/z 417[M+1]+; t=1.28 min - Ejemplo 116 (configuración absoluta desconocida).

Pico 2 (2º isómero): RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.55 (d, J=7 Hz, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.54 (d ancho, J=9 Hz, 1H), 3.65 (dd, J=11, 5 Hz, 1H), 3.78 (d, J=10 Hz, 1H), 3.85 (dd, J=9, 4 Hz, 1H), 3.92 - 4.03 (m, 2H), 4.22 - 4.30 (m, 1H), 4.79 (d, J=4 Hz, 1H), 4.87 - 5.01 (m, 1H), 5.28 (d, J=4 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.75 (s ancho, 1H), 8.52 - 8.73 (m, 1H), 8.78 (s, 1H); MS (método B) m/z 417[M+1]+; t=1.28 min - Ejemplo 117 (configuración absoluta desconocida).

Ejemplo 118 y Ejemplo 119: 2-((3-(((S)-2,2-dimetiloxetan-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((3-(((R)-2,2-dimetiloxetan-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



y



Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 99, sustituyendo el (S)-7-(1-metoxipropan-2-il)-2-(metilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo por el 2-metilsulfonil-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (90 mg) (etapa 4 del ejemplo 1), se obtuvieron 56 mg de una mezcla isomérica de 2-((3-(((S)-2,2-dimetiloxetan-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((3-(((R)-2,2-dimetiloxetan-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (denominado en el presente documento 2-((3-((2,2-dimetiloxetan-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-

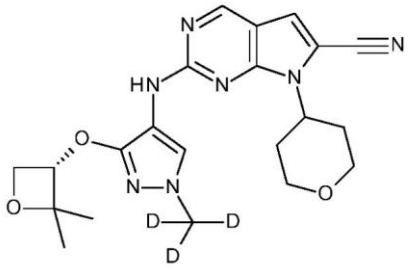
7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo)).

La separación quiral llevada a cabo en 56 mg de la mezcla isomérica dio 17 mg del isómero que eluye primero y 27 mg del isómero que eluye segundo (condiciones: columna Chiralpak AY, 20 µm, 230x100 mm; fase líquida: heptano 20/alcohol etílico 80 / TEA 0.1; caudal: 400 ml/min).

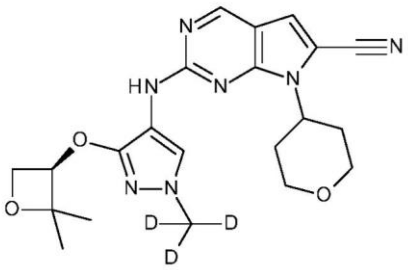
Pico 1 (1er isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.06 (d, J=7 Hz, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 2.84 - 2.97 (m, 1H), 3.47 (t, J=9 Hz, 1H), 4.10 - 4.41 (m, 4H), 4.57 (t, J=7 Hz, 1H), 4.74 - 4.83 (m, 1H), 4.96 (t, J=6 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.89 - 8.20 (m, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.86 - 9.00 (m, 1H); MS (método B) m/z 427[M+1]+; t=1.54 min - Ejemplo 118 (configuración absoluta desconocida)

Pico 2 (2º isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.06 (d, J=7 Hz, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 2.84 - 3.01 (m, 1H), 3.48 (t, J=9 Hz, 1H), 4.11 - 4.39 (m, 4H), 4.58 (t, J=7 Hz, 1H), 4.74 - 4.84 (m, 1H), 4.96 (t, J=6 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.96 - 8.18 (m, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.85 - 9.02 (m, 1H); MS (método B) m/z 427[M+1]+; t=1.55 min - Ejemplo 119 (configuración absoluta desconocida)

Ejemplo 120 y Ejemplo 121: (S)-2-((3-((2,2-dimetiloxetan-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y (R)-2-((3-((2,2-dimetiloxetan-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



y



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 99, sustituyendo el (S)-7-(1-metoxipropan-2-il)-2-(metilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo por el 2-(metilsulfonil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3d]pirimidina-6-carbonitrilo (250 mg) (etapa 1 del ejemplo 80), se obtuvieron 185 mg de una mezcla isomérica de (S)-2-((3-((2,2-dimetiloxetan-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y (R)-2-((3-((2,2-dimetiloxetan-3-il)oxi)-1-(metil-

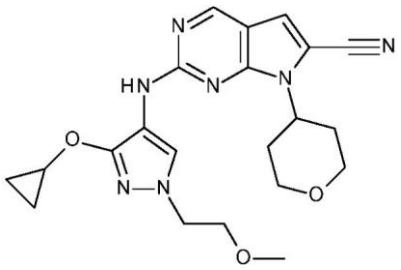
d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (denominado en el presente documento 2-((3-((2,2-dimetiloxetan-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo).

La separación quiral llevada a cabo en 185 mg de la mezcla isomérica dio 77 mg del isómero que eluye primero y 77 mg del isómero que eluye segundo (condiciones: columna Chiralpak AY, 20 µm, 350x76 mm; fase líquida: heptano 70/alcohol etílico 30 / TEA 0.1; caudal: 400 ml/min).

Pico 1 (1er isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.31 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.79 - 1.91 (m, 2H), 2.53 - 2.63 (m, 2H), 3.42 - 3.58 (m, 2H), 4.05 (dd ancho, J= 12, 5 Hz, 2H), 4.19 - 4.44 (m, 1H), 4.57 (t, J=7 Hz, 1H), 4.66 - 4.79 (m, 1H), 4.84 - 5.08 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.83 (s ancho, 1H), 8.70 - 8.93 (m, 2H). MS (método B) m/z 427 [M+1]+; t=1.50 min - Ejemplo 120 (configuración absoluta desconocida)

Pico 2 (2º isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.30 (s, 3H) 1.43 (s, 3H) 1.84 (d, J=8 Hz, 2H) 2.50 - 2.65 (m parcialmente oculto, 2H) 3.50 (t, J=8 Hz, 2H) 4.05 (d, J=8 Hz, 2H) 4.31 (t, J=6 Hz, 1H) 4.57 (t, J=7 Hz, 1H) 4.65 - 4.80 (m, 1H) 4.96 (t, J=6 Hz, 1H) 7.46 (s, 1H) 7.73 - 7.95 (m, 1H) 8.71 - 8.92 (m, 2H). MS (método B) m/z 427 [M+1]+; t=1.49 min - Ejemplo 121 (configuración absoluta desconocida)

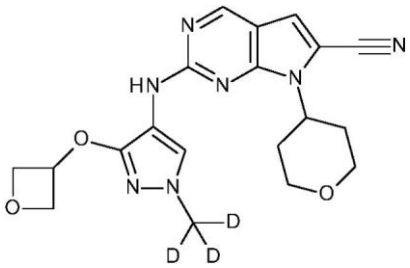
Ejemplo 122: 2-((3-Ciclopropoxi-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



Siguiendo el procedimiento general del ejemplo 99, el 2-(metilsulfonil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3d]pirimidina-6-carbonitrilo (170 mg) (etapa 1 del ejemplo 80) y la N-(3-ciclopropoxi-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)formamida (107 mg) (compuesto intermedio 53) dieron 87 mg de 2-((3-ciclopropoxi-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo - Ejemplo 122.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 0.55 - 0.77 (m, 4H), 1.75 - 1.90 (m, 2H), 2.49 - 2.66 (m parcialmente oculto, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.49 (t ancho, J=12 Hz, 2H), 3.67 (t, J=5 Hz, 2H), 3.96 - 4.18 (m, 5H), 4.71 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.76 - 8.00 (m, 1H), 8.56 - 8.74 (m, 1H), 8.79 (s, 1H). MS (método B) m/z 424 [M+1]+; 1=1.51 min.

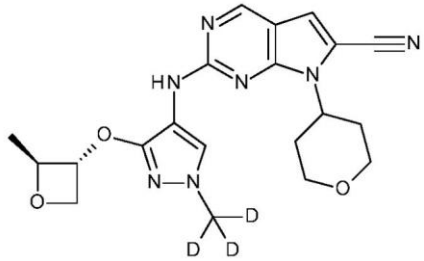
Ejemplo 123: 2-((1-(Metil-d3)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



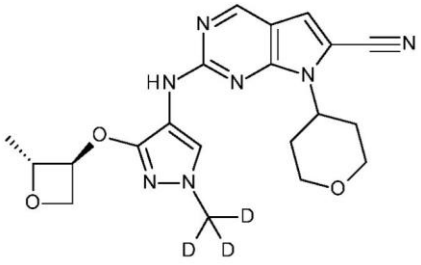
Siguiendo el procedimiento general del ejemplo 99, el 2-(metilsulfonil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3d]pirimidina-6-carbonitrilo (120 mg) (etapa 1 del ejemplo 80) y la (1-(metil-d3)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)formamida (79 mg) (compuesto intermedio 26) dieron 81 mg de 2-((1-(metil-d3)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo - Ejemplo 123.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.84 (dd ancho, J=12, 3 Hz, 2H) 2.53 - 2.66 (m, 2H) 3.41 - 3.59 (m, 2H) 4.05 (dd ancho, J=11, 4 Hz, 2H) 4.57 (dd, J=8, 5 Hz, 2H) 4.71 (m, 1H) 4.81 (t, J=7 Hz, 2H) 5.29 - 5.36 (m, 1H) 7.45 (s, 1H) 7.82 (s ancho, 1H) 8.67 - 8.96 (m, 1H) 8,81 (s, 1H); MS (método B) m/z 399 [M+1]+; t=1.33 min.

Ejemplo 124 y Ejemplo 125: 2-((1-(Metil-d3)-3-(((2S,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((1-(metil-d3)-3-(((2R,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



y



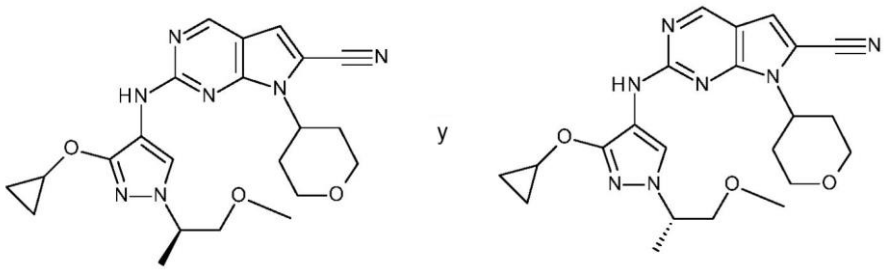
Siguiendo el procedimiento general del ejemplo 99, el 2-(metilsulfonil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3d]pirimidina-6-carbonitrilo (400 mg) (etapa 1 del ejemplo 80) y la N-(1-(metil-d3)-3-(((2S,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida y N-(1-(metil-d3)-3-(((2R,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida (*trans* racémico) (280 mg) (compuesto intermedio 21) dieron 327 mg de una mezcla isomérica de 2-((1-(metil-d3)-3-(((2S,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((1-(metil-d3)-3-(((2R,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (denominado en el presente documento 2-((1-(metil-d3)-3-((trans-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo).

La separación quiral llevada a cabo en 327 mg de la mezcla isomérica dio 137 mg del isómero que eluye primero y 149 mg del isómero que eluye segundo (condiciones: columna Chiralpak AY, 20 µm, 230x100 mm; fase líquida: heptano 60/alcohol etílico 40 / TEA 0.1; caudal: 400 ml/min).

Pico 1 (1er isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.42 (d, J=6 Hz, 3H) 1.80 - 1.88 (m, 2H) 2.52 - 2.66 (m, 2H) 3.44 - 3.56 (m, 2H) 4.05 (dd ancho, J=11, 4 Hz, 2H) 4.41 (dd, J=7, 6 Hz, 1H) 4.66 (t, J=7 Hz, 1H) 4.64 - 4.75 (m, 1H) 4.79 (quin, J=6 Hz, 1H) 4.87 - 4.92 (m, 1H) 7.45 (s, 1H) 7.82 (s ancho, 1H) 8.70 - 8.95 (m, 1H) 8.81 (s, 1H); MS (método B) m/z 413 [M+1]+; t=1.43 min - Ejemplo 124 (configuración absoluta desconocida)

Pico 2 (2º isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.42 (d, J=6 Hz, 3H) 1.80 - 1.88 (m, 2H) 2.52 - 2.66 (m, 2H) 3.44 - 3.56 (m, 2H) 4.05 (dd ancho, J=11, 4 Hz, 2H) 4.41 (dd, J=7, 6 Hz, 1H) 4.66 (t, J=7 Hz, 1H) 4.64 - 4.75 (m, 1H) 4.79 (quin, J=6 Hz, 1H) 4.87 - 4.92 (m, 1H) 7.45 (s, 1H) 7.82 (s ancho, 1H) 8.70 - 8.95 (m, 1H) 8.81 (s, 1H); MS (método B) m/z 413 [M+1]+; t=1.43 min - Ejemplo 125 (configuración absoluta desconocida).

Ejemplo 126 y Ejemplo 127: (R)-2-((3-ciclopropoxi-1-(1-metoxipropan-2-il)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y (S)-2-((3-ciclopropoxi-1-(1-metoxipropan-2-il)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



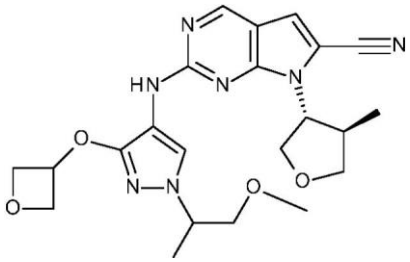
Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 99, el 2,2-(metilsulfonil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3d]pirimidina-6-carbonitrilo (200 mg) (etapa 1 del ejemplo 80) y la N-(3-ciclopropoxi-1-(1-metoxipropan-2-il)-1H-pirazol-4-il)formamida (compuesto intermedio 63) dieron 145 mg de una mezcla isomérica de (R)-2-((3-ciclopropoxi-1-(1-metoxipropan-2-il)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y (S)-2-((3-ciclopropoxi-1-(1-metoxipropan-2-il)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (denominado en el presente documento 2-((3-ciclopropoxi-1-(1-metoxipropan-2-il)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo).

La separación quiral llevada a cabo en 134 mg de la mezcla isomérica dio 57 mg del isómero que eluye primero y 63 mg del isómero que eluye segundo (condiciones: columna Chiralcel OD-H, 5 µm, 250x30 mm; fase líquida: heptano 70/alcohol etílico 30 / TEA 0.1; caudal: 40 ml/min).

Pico 1 (1er isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0.54 - 0.79 (m, 4H), 1.40 (d, J=7 Hz, 3H), 1.85 (d ancho, J=11 Hz, 2H), 2.50 - 2.70 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.42 - 3.71 (m, 4H), 3.98 - 4.17 (m, 3H), 4.24 - 4.41 (m, 1H), 4.59 - 4.77 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.83 - 8.02 (m, 1H), 8.58 - 8.75 (m, 1H), 8.80 (s, 1H); MS (método B) m/z 438 [M+1]+; t=1.62 min - Ejemplo 126 (configuración absoluta desconocida)

Pico 2 (2º isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0.58 - 0.74 (m, 4H), 1.39 (d, J=7 Hz, 3H), 1.85 (d ancho, J=10 Hz, 2H), 2.52 - 2.67 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.42 - 3.73 (m, 4H), 3.99 - 4.16 (m, 3H), 4.35 (dq, J=13, 7 Hz, 1H), 4.60 - 4.76 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.84 - 8.04 (m, 1H), 8.58 - 8.76 (m, 1H), 8.80 (s, 1H); MS (método B) m/z 438 [M+1]+; t=1.62 min - Ejemplo 127 (configuración absoluta desconocida)

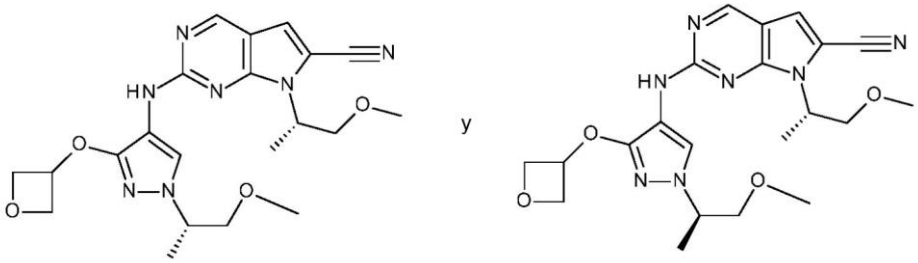
Ejemplo 128: 2-((1-(1-Metoxipropan-2-il)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 99, el 2-metilsulfonil-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (150 mg) (etapa 4 del ejemplo 1) y la N-(1-(1-metoxipropan-2-il)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)formamida (compuesto intermedio 62) dieron 170 mg de 2-((1-(1-metoxipropan-2-il)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo - Ejemplo 128.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.05 (d, J=7 Hz, 3H) 1.23 - 1.43 (m, 3H) 2.82 - 3.03 (m, 1H) 3.16 - 3.26 (m, 3H) 3.39 - 3.53 (m, 2H) 3.53 - 3.64 (m, 1H) 4.04 - 4.23 (m, 2H) 4.23 - 4.40 (m, 2H) 4.54 - 4.65 (m, 2H) 4.67 - 4.80 (m, 1H) 4.77 - 4.89 (m, 2H) 5.34 (qt, J=6 Hz, 1H) 7.47 (s, 1H) 7.91 - 8.17 (m, 1H) 8.75 - 9.00 (m, 1H) 8.82 (s, 1H); MS (método B) m/z 454 [M+1]+; t=1.56 min.

Ejemplo 129 y Ejemplo 130: 7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-2-((1-((S)-1-metoxipropan-2-il)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-2-((1-((R)-1-metoxipropan-2-il)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 99, el (S)-7-(1-metoxipropan2-il)-2-(metilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (150 mg) (etapa 5 del ejemplo 87) y la N-(1-(1-metoxipropan-2-il)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)formamida (compuesto intermedio 62) dieron 160 mg de una mezcla isomérica de 7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-2-((1-((S)-1-metoxipropan-2-il)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-

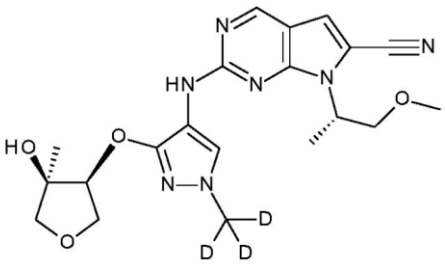
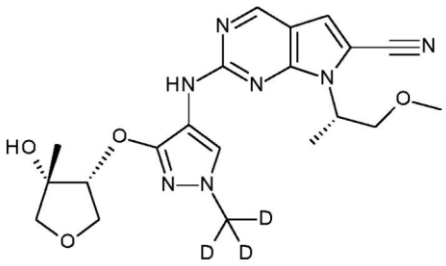
il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-2-((1-((R)-1-metoxipropan-2-il)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (denominado en el presente documento 7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-2-((1-(1-metoxipropan-2-il)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo).

La separación quiral llevada a cabo en 156 mg de la mezcla isomérica dio 67 mg del isómero que eluye primero y 68 mg del isómero que eluye segundo (condiciones: columna Whelk 01 SS, 10 µm, 250x76.5 mm; fase líquida: heptano 20/alcohol etílico 80 / TEA 0.1; caudal: 300 ml/min).

Pico 1 (1er isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.33 (d, J=7 Hz, 3H), 1.56 (d, J=7 Hz, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.50 (dd, J=10, 5 Hz, 1H), 3.56 (dd, J=10, 7 Hz, 1H), 3.64 (dd, J=10, 5 Hz, 1H), 4.01 (t, J=10 Hz, 1H), 4.24 - 4.38 (m, 1H), 4.53 - 4.62 (m, 2H), 4.76 - 4.92 (m, 3H), 5.34 (quin, J=6 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.74 (s ancho, 1H), 8.80 (s, 1H); MS (método B) m/z 442 [M+1]+; t=1.51 min - Ejemplo 129 (configuración absoluta desconocida)

Pico 2 (2º isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.33 (d, J=7 Hz, 3H), 1.56 (d, J=7 Hz, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.50 (dd, J=10, 5 Hz, 1H), 3.56 (dd, J=10, 7 Hz, 1H), 3.64 (dd, J=11, 5 Hz, 1H), 4.01 (t, J=10 Hz, 1H), 4.25 - 4.39 (m, 1H), 4.51 - 4.64 (m, 2H), 4.75 - 4.96 (m, 3H), 5.33 (quin, J=6 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.74 (s ancho, 1H), 8.80 (s, 1H); MS (método B) m/z 442 [M+1]+; t=1.52 min - Ejemplo 130 (configuración absoluta desconocida)

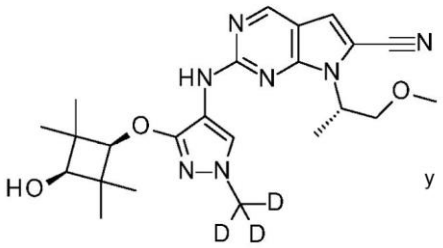
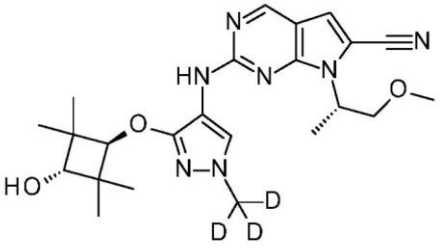
Ejemplo 131: 2-((3-(((3S,4R)-4-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((3-(((3R,4S)-4-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (denominado en el presente documento 2-((3-((cis-4-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo)


y


Siguiendo el procedimiento general del ejemplo 99, el (S)-7-(1-metoxipropan2-il)-2-(metilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (45 mg) (etapa 5 del ejemplo 87) y la N-(1-(metil-d3)-3-((4-oxotetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida (racémica) (37 mg) (compuesto intermedio 66) dieron una mezcla isomérica de 2-((3-(((3S,4R)-4-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((3-(((3R,4S)-4-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.28 (s, 3H), 1.61 (d ancho, J=7 Hz, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.55 (d, J=8 Hz, 1H), 3.66 (d, J=8 Hz, 1H), 3.71 (dd, J=11, 5 Hz, 1H), 3.79 (dd ancho, J=10, 3 Hz, 1H), 4.02 (t ancho, J=10 Hz, 1H), 4.15 (dd, J=10, 5 Hz, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.99 - 5.12 (m, 1H), 5.14 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.95 (s ancho, 1H), 8.84 (s, 1H), 9.21 - 9.47 (m, 1H); MS (método B) m/z 431[M+1]+; t=1.36 min

Ejemplo 132 y Ejemplo 133: 2-((3-(cis-3-hidroxi-2,2,4,4-tetrametilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((3-(trans-3-hidroxi-2,2,4,4-tetrametilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo


y


Siguiendo el procedimiento general del ejemplo 99, el (S)-7-(1-metoxipropan-2-il)-2-(metilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (150 mg) (etapa 5 del ejemplo 87) y la N-(3-(3-hidroxi-2,2,4,4-tetrametilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)formamida (138 mg) (compuesto intermedio 68) dieron 90 mg de una mezcla racémica

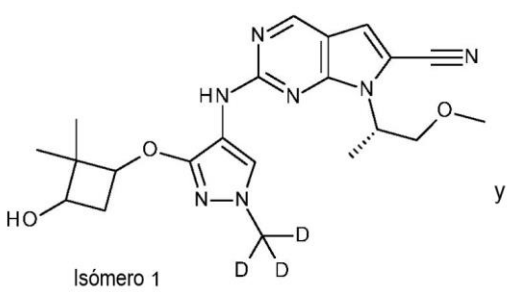
de cis y trans 2-((3-(3-hidroxi-2,2,4,4-tetrametilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo.

La separación quiral llevada a cabo en 90 mg de la mezcla isomérica dio 31 mg del isómero que eluye primero y 14 mg del isómero que eluye segundo (condiciones: columna Chiralpak AD-H, 5 µm, 250x30 mm; fase líquida: heptano 90/alcohol etílico 10 / TEA 0.1; caudal: 45 ml/min).

Pico 1 (1er isómero): RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0.89 (s ancho, 3H), 0.90 (s ancho, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.56 (d, J=8 Hz, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.24 (s ancho, 1H), 3.66 (dd ancho, J=11, 5 Hz, 1H), 3.94 - 3.99 (m, 1H), 4.00 (s, 1H), 4.70 - 4.76 (m, 1H), 4.90 - 5.02 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.70 (s ancho, 1H), 8.39 (s ancho, 1H), 8.78 (s, 1H); MS (método B) m/z 457[M+1]+; t=1.63 min - Ejemplo 132 (configuración absoluta desconocida)

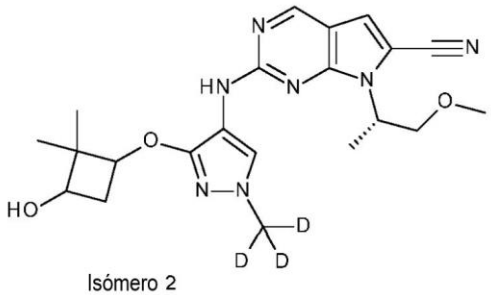
Pico 2 (2º isómero): RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0.96 (s ancho, 3H), 0.97 (s ancho, 3H), 1.03 (s ancho, 3H), 1.04 (s ancho, 3H), 1.56 (d, J=7 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.40 (d, J=4 Hz, 1H), 3.66 (dd, J=10, 5 Hz, 1H), 3.96 (t, J=10 Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.74 (d, J=4 Hz, 1H), 4.89 - 5.05 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.71 (s ancho, 1H), 8.45 (s ancho, 1H), 8.78 (s, 1H); MS (método B) m/z 457[M+1]+; t=1.62 min - Ejemplo 133 (configuración absoluta desconocida)

Ejemplo 134 y Ejemplo 135: 2-((3-(3-hidroxi-2,2-dimetilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (Isómero 1) y 2-((3-(3-hidroxi-2,2-dimetilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (Isómero 2)



Isómero 1

y



Isómero 2

Siguiendo el procedimiento general del ejemplo 99, el (S)-7-(1-metoxipropan2-il)-2-(metilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (226 mg) (etapa 5 del ejemplo 87) y la N-(3-(3-hidroxi-2,2-dimetilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)formamida (186

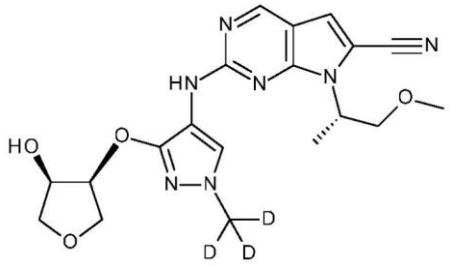
mg) (compuesto intermedio 61) dieron 260 mg de una mezcla isomérica.

La separación quiral llevada a cabo en 241 mg de la mezcla isomérica dio 124 mg del isómero que eluye primero y 117 mg del isómero que eluye segundo (condiciones: columna Chiralpak AY, 20 µm, 230x100 mm; fase líquida: heptano 80/alcohol etílico 20/TEA 0.1 y después heptano 20/alcohol etílico 80/TEA 0.1; caudal: 400 ml/min).

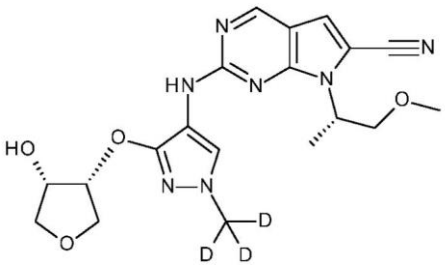
Pico 1 (1er isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0.89 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.56 (d, J=7 Hz, 3H), 1.85 (dt, J=12, 8 Hz, 1H), 2.49 - 2.59 (m parcialmente oculto, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.40 - 3.50 (m, 1H), 3.66 (dd, J=10, 5 Hz, 1H), 3.97 (t, J=10 Hz, 1H), 4.18 (t, J=8 Hz, 1H), 4.81 (d, J=6 Hz, 1H), 4.86 - 5.00 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 8.45 (s ancho, 1H), 8.78 (s, 1H); MS (método B) m/z 429 [M+1]+; t=1.45 min - Ejemplo 134

Pico 2 (2º isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0.90 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.56 (d, J=7 Hz, 3H), 1.85 (dt, J=11, 8 Hz, 1H), 2.51 (s, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.39-3.49 (m, 1H), 3.65 (dd, J=11, 5 Hz, 1H), 3.97 (t, J=10 Hz, 1H), 4.18 (t, J=8 Hz, 1H), 4.80 (d, J=6 Hz, 1H), 4.87 - 5.00 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 8.45 (s ancho, 1H), 8.78 (s, 1H); MS (método B) m/z 429 [M+1]+; t=1.45 min - Ejemplo 135

Ejemplo 136 y Ejemplo 137: 2-((3-(((3S,4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((3-(((3R,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



y



Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 114 (etapa 1 y etapa 2), sustituyendo el 2-metilsulfonil-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo por el (S)-7-(1-metoxipropan-2-il)-2-(metilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (50 mg) (etapa 5 del ejemplo 87) y la N-(3-(((3R,4R)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)formamida y N-(3-(((3S,4S)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-

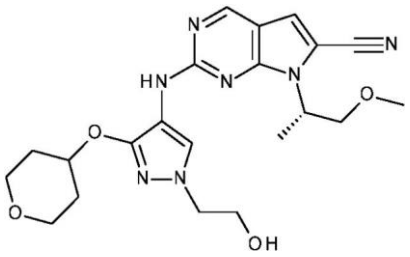
il)formamida (racémica) por la N-(1-(metil-d3)-3-(((3R,4S)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida y N-(1-(metil-d3)-3-(((3S,4R)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida (racémica) (80 mg) (compuesto intermedio 67), se obtuvieron 27 mg de una mezcla isomérica de 2-((3-(((3S,4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((3-(((3R,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (denominado en el presente documento 2-((3-((cis-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo).

La separación quiral llevada a cabo en 27 mg de la mezcla isomérica dio 11 mg del isómero que eluye primero y 11 mg del isómero que eluye segundo (condiciones: columna i-Amylose-3, 5 µm, 250x30 mm; fase líquida: heptano 60/alcohol etílico 40 / TEA 0.1; caudal: 1 ml/min).

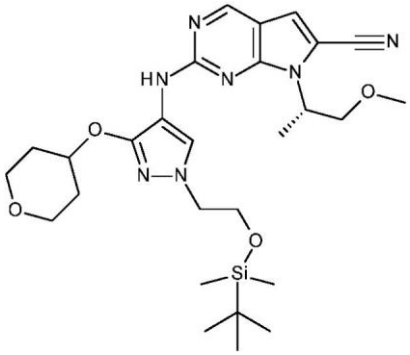
Pico 1 (1er isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.60 (d, J=7 Hz, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.54 - 3.60 (m, 1H), 3.70 (dd, J=11, 5 Hz, 1H), 3.80 (dd, J=10, 4 Hz, 1H), 3.84 - 3.90 (m, 1H), 3.96 - 4.08 (m, 2H), 4.27 - 4.34 (m, 1H), 4.81 - 4.88 (m, 1H), 4.99 - 5.08 (m, 1H), 5.10 (d ancho, J=7 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.92 (s ancho, 1H), 8.82 (s, 1H), 9.13 (s ancho, 1H); MS (método B) m/z 417[M+1]+; t=1.28 min - Ejemplo 136 (configuración absoluta desconocida)

Pico 2 (2º isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.60 (d, J=7 Hz, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.53 - 3.61 (m, 1H), 3.70 (dd, J=10, 5 Hz, 1H), 3.80 (dd, J=10, 4 Hz, 1H), 3.83 - 3.91 (m, 1H), 3.97 - 4.08 (m, 2H), 4.28 - 4.34 (m, 1H), 4.81 - 4.87 (m, 1H), 5.00 - 5.08 (m, 1H), 5.10 (d ancho, J=8 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.91 (s ancho, 1H), 8.82 (s, 1H), 9.14 (s ancho, 1H); MS (método B) m/z 417[M+1]+; t=1.28 min - Ejemplo 137 (configuración absoluta desconocida)

Ejemplo 138: (S)-2-((1-(2-hidroxietil)-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo

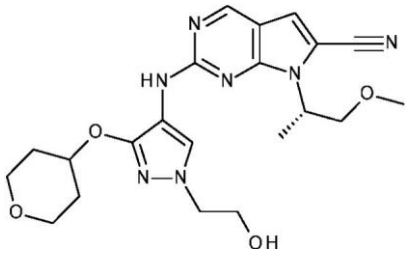


Etapa 1: Preparación de 2-((1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



Siguiendo el procedimiento general del ejemplo 99, el (S)-7-(1-metoxipropan-2-il)-2-(metilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (200 mg) (etapa 5 del ejemplo 87) y la N-(1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)formamida (251 mg) (compuesto intermedio 59) dieron 280 mg de 2-((1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo. MS (método A) m/z 556[M+1]+; t=3.19 min.

Etapa 2: Preparación de (S)-2-((1-(2-hidroxietil)-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo

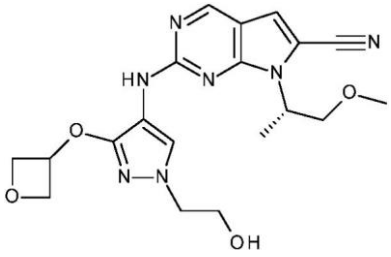


Se añadieron 1.51 ml de una solución de fluoruro de tetrabutilamonio-THF 1 N (3 eq) a 0°C a una solución de 280 mg (1 eq) de 2-((1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-

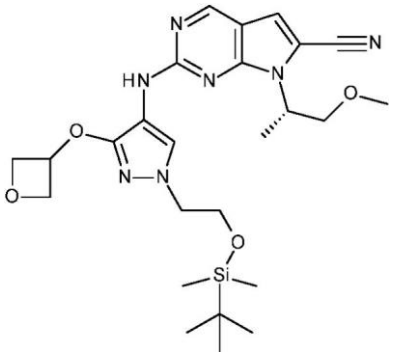
pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo en 14 ml de THF. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min, después se diluyó con 50 ml de acetato de etilo y 20 ml de una solución saturada de cloruro amónico con agitación. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en sílice, eluyendo con un gradiente de metanol en diclorometano del 5 al 20% para dar 188 mg de (S)-2-((1-(2-hidroxietil)-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo - Ejemplo 138.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.57 (d, J=7 Hz, 3H) 1.59-1.74 (m, 2H) 1.98 (d ancho, J=12 Hz, 2H) 3.20 (s, 3H) 3.42 (t ancho, J=9 Hz, 2H) 3.56 - 3.76 (m, 3H) 3.79 - 3.92 (m, 2H) 3.92 - 4.12 (m, 3H) 4.65 (m, 1H) 4.83 (t, J=5 Hz, 1H) 4.87 - 4.99 (m, 1H) 7.41 (s, 1H) 7.83 (s ancho, 1H) 8.48 - 8.67 (m, 1H) 8.79 (s, 1H); MS (método B) m/z 442[M+1]+; t=1.30 min.

Ejemplo 139: (S)-2-((1-(2-hidroxietil)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



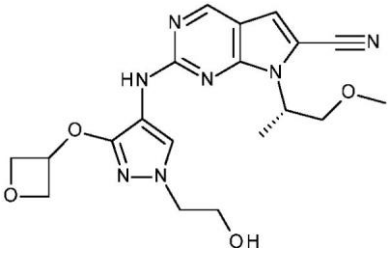
Etapa 1: Preparación de 2-((1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



Siguiendo el procedimiento del ejemplo 99, el (S)-7-(1-metoxipropan-2-il)-2-(metilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (260 mg) (etapa 5 del ejemplo 87) y la N-(1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)formamida (302 mg) (compuesto intermedio 60) dieron 133 mg de 2-((1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-

d]pirimidina-6-carbonitrilo. MS (método A) m/z 528[M+1]+; t=3.04 min.

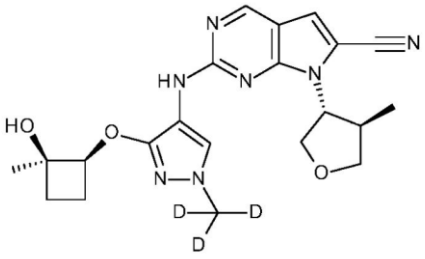
Etapa 2: Preparación de (S)-2-((1-(2-hidroxietil)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



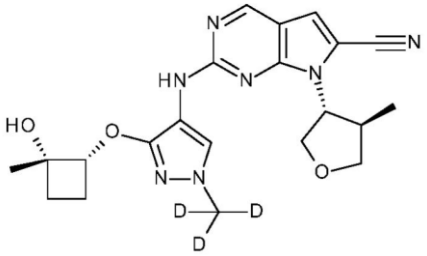
Siguiendo el procedimiento del ejemplo 138 etapa 2, 133 mg de 2-((1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo dieron 42 mg de (S)-2-((1-(2-hidroxietil)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo - Ejemplo 139.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.56 (d, J=7 Hz, 3H) 3.19 (s, 3H) 3.60 - 3.72 (m, 3H) 3.95 (t, J=6 Hz, 2H) 4.01 (t, J=10 Hz, 1H) 4.57 (t ancho, J=6 Hz, 2H) 4.76 - 4.85 (m, 3H) 4.82-4.95 (m, 1H) 5.33 (quin, J=6 Hz, 1H) 7.41 (s, 1H) 7.81 (s ancho, 1H) 8.62 - 8.77 (m, 1H) 8.79 (s, 1H); MS (método B) m/z 414[M+1]+; t=1 22 min.

Ejemplo 140 y Ejemplo 141: 2-((3-((1S,2R)-2-hidroxi-2-metilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((3-((1R,2S)-2-hidroxi-2-metilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



y



Se añadieron 120 mg (1.1 eq) de terc-butilimino-tri(pirrolidino)fosforano (BTPP) a una solución de 102 mg (0.95 eq) de (2-metilsulfonil-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (etapa 4 del ejemplo 1) y 80 mg (1 eq) de N-(3-(2-hidroxi-2-metilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)formamida (cis racémico) (compuesto intermedio 69) en 5 ml de acetonitrilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se concentró al vacío. El residuo se recogió en 2 ml

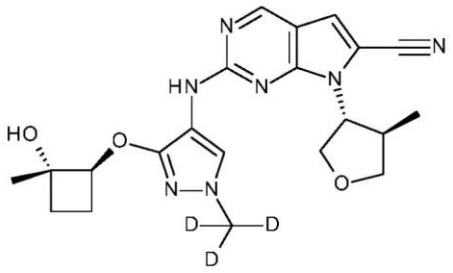
de metanol y 2.5 ml de una solución de amoniaco en metanol 7 N y se agitó durante 30 minutos y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en ciclohexano del 0 al 100% para dar una mezcla isomérica de 114 mg de 2-((3-((1S,2R)-2-hidroxi-2-metilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((3-((1R,2S)-2-hidroxi-2-metilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (denominado en el presente documento 2-((3-(cis-2-hidroxi-2-metilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo).

La separación quiral llevada a cabo en 100 mg de la mezcla isomérica dio 38 mg del isómero que eluye primero y 36 mg del isómero que eluye segundo (condiciones: columna Chiralpak AD, 20 µm, 300x76 mm; fase líquida: heptano 30/alcohol etílico 70 / TEA 0.1; caudal: 400 ml/min).

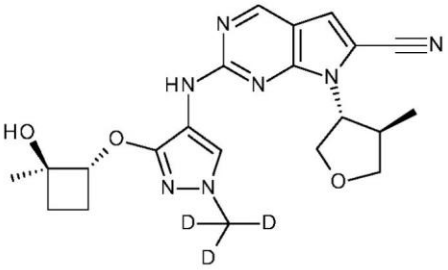
Pico 1 (1er isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.07 (d, J=7 Hz, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.67 - 1.90 (m, 2H), 1.94 - 2.15 (m, 2H), 2.89 - 3.05 (m, 1H), 3.51 (t, J=9 Hz, 1H), 4.21 (t ancho, J=9 Hz, 1H), 4.26 - 4.31 (m, 1H), 4.37 - 4.51 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.74 - 4.92 (m, 1H), 5.36 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 8.16 - 8.43 (m, 1H), 8.86 (s, 1H), 9.27 - 9.50 (m, 1H); MS (método B) m/z 427 [M+1]+; t=1.49 min - Ejemplo 140 (configuración absoluta desconocida)

Pico 2 (2º isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.07 (d, J=7 Hz, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.67 - 1.90 (m, 2H), 1.94 - 2.15 (m, 2H), 2.89 - 3.05 (m, 1H), 3.51 (t, J=9 Hz, 1H), 4.21 (t ancho, J=9 Hz, 1H), 4.26 - 4.31 (m, 1H), 4.37 - 4.51 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.74 - 4.92 (m, 1H), 5.36 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 8.16 - 8.43 (m, 1H), 8.86 (s, 1H), 9.27 - 9.50 (m, 1H); MS (método B) m/z 427 [M+1]+; t=1.50 min - Ejemplo 141 (configuración absoluta desconocida)

Ejemplo 142, Ejemplo 143 y Ejemplo 144: 2-((3-((1S,2S)-2-hidroxi-2-metilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((3-((1R,2R)-2-hidroxi-2-metilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



y



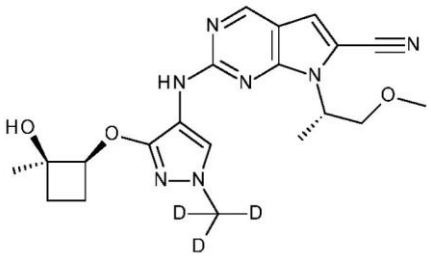
Siguiendo el procedimiento general del ejemplo 140, el (2-metilsulfonil-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (120 mg) (etapa 4 del ejemplo 1) y N-(3-(2-hidroxi-2-metilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)formamida (trans racémico) (89 mg) (compuesto intermedio 70) dieron 104 mg de una mezcla isomérica de 2-((3-((1S,2S)-2-hidroxi-2-metilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((3-((1R,2R)-2-hidroxi-2-metilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (denominado en el presente documento 2-((3-(trans-2-hidroxi-2-metilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.05 (d, J=7 Hz, 3H), 1.23 (s ancho, 3H), 1.39 - 1.62 (m, 2H), 1.67 - 1.76 (m, 1H), 2.02 - 2.13 (m, 1H), 2.86 - 3.00 (m, 1H), 3.47 (t, J=9 Hz, 1H), 4.17 (t, J=9 Hz, 1H), 4.22 (t, J=8 Hz, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.55 - 4.68 (m, 1H), 4.75 - 4.82 (m, 1H), 5.06 (s, 0.52H), 5.07 (s, 0.48H), 7.46 (s, 1H), 8.06 (s ancho, 1H), 8.65 (s ancho, 1H), 8.82 (s, 1H); MS (método D) m/z 427 [M+1]+; t= 1.10 min - Ejemplo 142

La separación quiral llevada a cabo en 94 mg de la mezcla isomérica dio 41 mg del isómero que eluye primero y 47 mg del isómero que eluye segundo (condiciones: columna Chiralpak AY, 20 µm, 230x100 mm; fase líquida: heptano 50/alcohol etílico 50 / TEA 0.1 después heptano 20/alcohol etílico 80 / TEA 0.1; caudal: 400 ml/min).
Pico 1 (1er isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.06 (d, J=7 Hz, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.41 - 1.63 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 2.03 - 2.13 (m, 1H), 2.85 - 3.00 (m, 1H), 3.48 (t, J=9 Hz, 1H), 4.17 (t, J=9 Hz, 1H), 4.23 (t, J=8 Hz, 1H), 4.28 - 4.41 (m, 1H), 4.64 (t, J=8 Hz, 1H), 4.73 - 4.88 (m, 1H), 5.07 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 8.06 (s ancho, 1H), 8.65 (s ancho, 1H), 8.82 (s, 1H); MS (método B) m/z 427 [M+1]+; t=1.48 min - Ejemplo 143 (configuración absoluta desconocida)

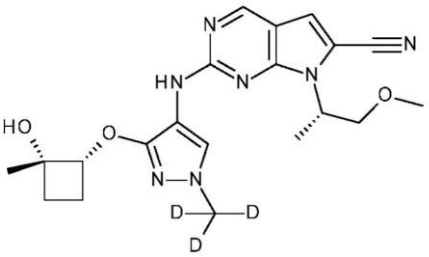
Pico 2 (2º isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.06 (d, J=7 Hz, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.41 - 1.63 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 2.03 - 2.13 (m, 1H), 2.85 - 3.00 (m, 1H),

3.48 (t, J=9 Hz, 1H), 4.17 (t, J=9 Hz, 1H), 4.23 (t, J=8 Hz, 1H), 4.28 - 4.41 (m, 1H), 4.64 (t, J=8 Hz, 1H), 4.73 - 4.88 (m, 1H), 5.07 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 8.06 (s ancho, 1H), 8.65 (s ancho, 1H), 8.82 (s, 1H); MS (método B) m/z 427 [M+1]+; t=1.48 min - Ejemplo 144 (configuración absoluta desconocida)

Ejemplo 145, Ejemplo 146 y Ejemplo 147: 2-((3-((1S,2R)-2-hidroxi-2-metilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((3-((1R,2S)-2-hidroxi-2-metilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



y



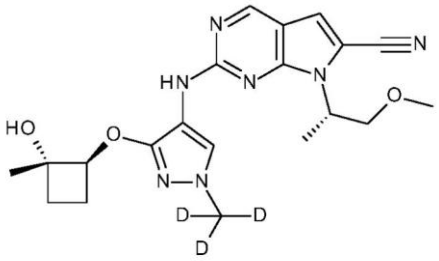
Siguiendo el procedimiento general del ejemplo 140, el (S)-7-(1-metoxipropan2-il)-2-(metilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (95 mg) (etapa 5 del ejemplo 87) y la N-(3-(2-hidroxi-2-metilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)formamida (cis racémico) (81 mg) (compuesto intermedio 69) dieron 104 mg de una mezcla isomérica de 2-((3-((1S,2R)-2-hidroxi-2-metilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((3-((1R,2S)-2-hidroxi-2-metilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (denominado en el presente documento 2-((3-(cis-2-hidroxi-2-metilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.25 (s, 3H), 1.60 (d, J=7 Hz, 3H), 1.71 - 1.90 (m, 2H), 1.94 - 2.12 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.70 (dd, J=10, 5 Hz, 1H), 4.02 (t ancho, J=10 Hz, 1H), 4.54 - 4.62 (m, 1H), 4.98 - 5.13 (m, 1H), 5.29 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.89 (s ancho, 1H), 8.82 (s, 1H), 9.04 - 9.32 (s ancho, 1H); MS (método D) m/z 415 [M+1]+; t=1.06 min - Ejemplo 145 (configuración absoluta desconocida).

La separación quiral llevada a cabo en 94 mg de la mezcla isomérica dio 42 mg del isómero que eluye primero y 43 mg del isómero que eluye segundo (condiciones: columna Chiralpak AY, 20 µm, 230x100 mm; fase líquida: heptano 70/alcohol etílico 30/TEA 0.1; caudal: 1 ml/min); caudal: 400 ml/min).

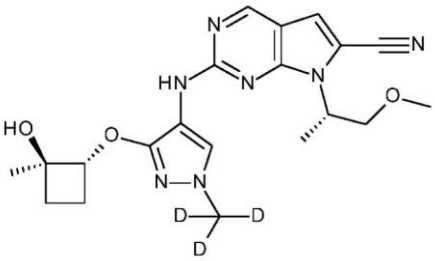
Pico 1 (1er isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.26 (s, 3H), 1.61 (d, J=7 Hz, 3H), 1.68 - 1.91 (m, 2H), 1.93 - 2.19 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.71 (dd, J=11, 5 Hz, 1H), 4.02 (t, J=10 Hz, 1H), 4.50 - 4.64 (m, 1H), 4.89 - 5.15 (m, 1H), 5.30 (s ancho, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.90 (s ancho, 1H), 8.83 (s, 1H), 9.21 (s ancho, 1H); MS (método B) m/z 415 [M+1]+; t=1.45 min - Ejemplo 146 (configuración absoluta desconocida)

Pico 2 (2º isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.26 (s, 3H), 1.61 (d, J=7 Hz, 3H), 1.68 - 1.91 (m, 2H), 1.93 - 2.19 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.71 (dd, J=11, 5 Hz, 1H), 4.02 (t, J=10 Hz, 1H), 4.50 - 4.64 (m, 1H), 4.89 - 5.15 (m, 1H), 5.30 (s ancho, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.90 (s ancho, 1H), 8.83 (s, 1H), 9.21 (s ancho, 1H);); MS (método B) m/z 415 [M+1]+; t=1.45 min - Ejemplo 147 (configuración absoluta desconocida)

Ejemplo 148, Ejemplo 149 y Ejemplo 150: 2-((3-((1S,2S)-2-hidroxi-2-metilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((3-((1R,2R)-2-hidroxi-2-metilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



y



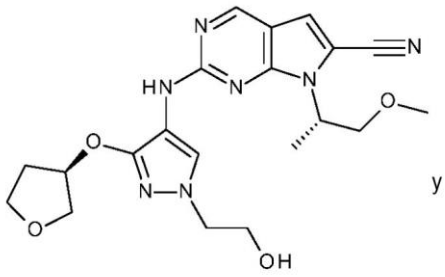
Siguiendo el procedimiento general del ejemplo 140, el (S)-7-(1-metoxipropan2-il)-2-(metilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (115 mg) (etapa 5 del ejemplo 87) y la N-(3-(2-hidroxi-2-metilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)formamida (trans racémica) (89 mg) (compuesto intermedio 70) dieron 112 mg de una mezcla isomérica de 2-((3-((1S,2S)-2-hidroxi-2-metilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((3-((1R,2R)-2-hidroxi-2-metilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (denominado en el presente documento 2-((3-(trans-2-hidroxi-2-metilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo); RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.19 (s, 3H), 1.34 - 1.61 (m, 2H), 1.55 (d, J=7 Hz, 3H), 1.64 - 1.76 (m, 1H), 1.98 - 2.14 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.65 (dd, J=11, 5 Hz, 1H), 3.97 (t, J=10 Hz, 1H), 4.62 (t, J=8 Hz, 1H), 4.85 - 4.99 (m, 1H), 5.04 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.48 (s ancho, 1H), 8.77 (s, 1H); MS (método D) m/z 415 [M+1]+; t= 1.06 min - Ejemplo 148.

La separación quiral llevada a cabo en 99 mg de la mezcla isomérica dio 44 mg del isómero que eluye primero y 43 mg del isómero que eluye segundo (condiciones: columna Chiralpak AY-H, 20 µm, 250 X 4.6 mm; fase líquida: heptano 70/alcohol etílico 30 / TEA 0.1; caudal: 1 ml/min).

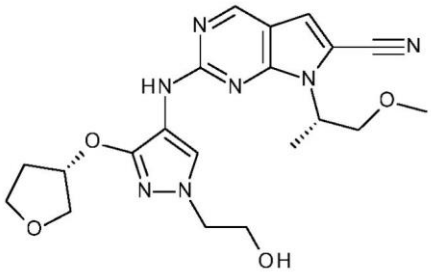
Pico 1 (1er isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.19 (s, 3H), 1.36 - 1.62 (m, 2H), 1.56 (d, J=7 Hz, 3H), 1.63 - 1.75 (m, 1H), 1.99 - 2.14 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.66 (dd, J=10, 5 Hz, 1H), 3.97 (t, J=10 Hz, 1H), 4.62 (t, J=8 Hz, 1H), 4.83 - 5.00 (m, 1H), 5.05 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.49 (s ancho, 1H), 8.78 (s, 1H); MS (método B) m/z 415 [M+1]+; t=1.44 min - Ejemplo 149 (configuración absoluta desconocida)

Pico 2 (2º isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.19 (s, 3H), 1.36-1.62 (m, 2H), 1.56 (d, J=7 Hz, 3H), 1.63-1.75 (m, 1H), 1.99-2.14 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.66 (dd, J=10, 5 Hz, 1H), 3.97 (t, J=10 Hz, 1H), 4.62 (t, J=8 Hz, 1H), 4.83-5.00 (m, 1H), 5.05 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.49 (s ancho, 1H), 8.78 (s, 1H); MS (método B) m/z 415 [M+1]+; t=1.44 min - Ejemplo 150 (configuración absoluta desconocida)

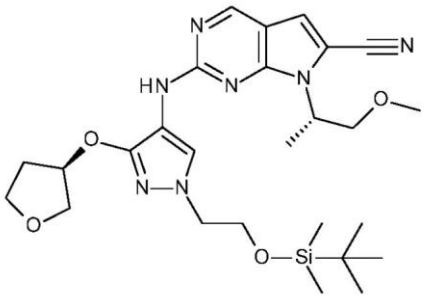
Ejemplo 151, Ejemplo 152 y Ejemplo 153: 2-((1-(2-hidroxietil)-3-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((1-(2-hidroxietil)-3-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



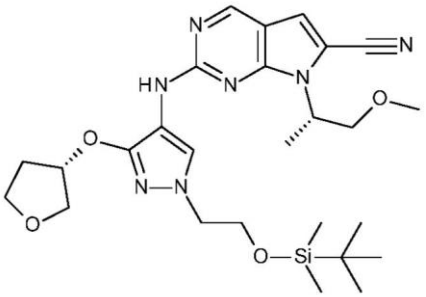
y



Etapa 1: Preparación de 2-((1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-3-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-3-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo

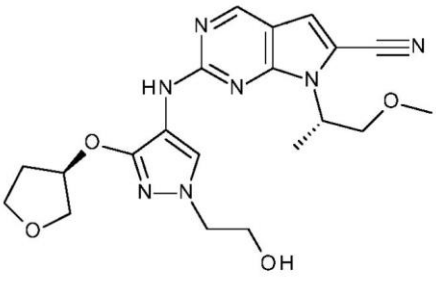


y

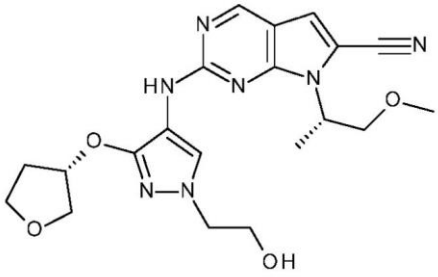


Siguiendo el procedimiento general del ejemplo 139, el (S)-7-(1-metoxipropan-2-il)-2-(metilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (200 mg) (etapa 5 del ejemplo 87) y la N-[1-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietil]-3-tetrahidrofuran-3-iloxi-pirazol-4-il]formamida (racémica) (242 mg) (compuesto intermedio 71) dieron 311 mg de una mezcla isomérica de 2-((1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-3-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-3-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo. MS (método E) m/z 542 [M+1]+; t=1.77 min.

Etapa 2: Preparación de 2-((1-(2-hidroxietil)-3-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((1-(2-hidroxietil)-3-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



y



Se añadieron 1.72 ml de una solución de fluoruro de tetrabutilamonio-THF 1 N (3 eq) a 0°C a una solución de 311 mg (1 eq) de una mezcla isomérica de 2-((1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-3-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((1-(2-((terc-

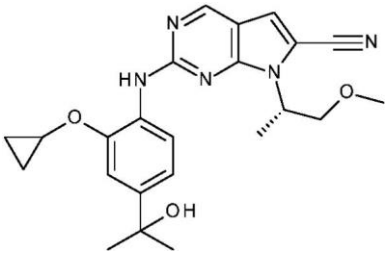
butildimetilsilil)oxi)etil)-3-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo en 20 ml de THF. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min, después se diluyó con 50 ml de acetato de etilo y 20 ml de una solución saturada de cloruro amónico con agitación. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 5% de metanol en diclorometano para dar una mezcla racémica de 221 mg de una mezcla isomérica de 2-((1-(2-hidroxietil)-3-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((1-(2-hidroxietil)-3-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (denominado en el presente documento 2-((1-(2-hidroxietil)-3-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.55 (d, J=7 Hz, 3H), 1.97 - 2.17 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.58 - 3.75 (m, 4H), 3.76 - 3.90 (m, 3H), 3.94 - 4.06 (m, 3H), 4.83 (t, J=5 Hz, 1H), 4.85 - 4.97 (m, 1H), 5.07 - 5.17 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.82 (s ancho, 1H), 8.58 (s ancho, 1H), 8.78 (s, 1H); MS (método D) m/z 428 [M+1]+; t=0.87 min - Ejemplo 151.

La separación quiral llevada a cabo en 210 mg de la mezcla isomérica dio 96 mg del isómero que eluye primero y 95 mg del isómero que eluye segundo (condiciones: columna Chiralpak AY, 20 µm, 230x100 mm; fase líquida: heptano 70/alcohol etílico 30/TEA 0.1; caudal: 1 ml/min); caudal: 400 ml/min).

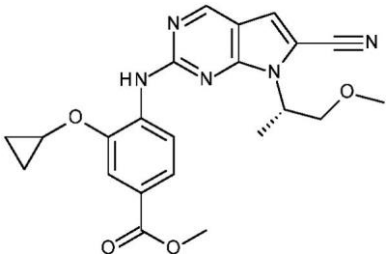
Pico 1 (1er isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.55 (d, J=7 Hz, 3H), 1.97 - 2.17 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.58 - 3.75 (m, 4H), 3.76 - 3.90 (m, 3H), 3.94 - 4.06 (m, 3H), 4.83 (t, J=5 Hz, 1H), 4.85 - 4.97 (m, 1H), 5.07 - 5.17 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.82 (s ancho, 1H), 8.58 (s ancho, 1H), 8.78 (s, 1H); MS (método B) m/z 428 [M+1]+; t= 1.26 min - Ejemplo 152 (configuración absoluta desconocida)

Pico 2 (2º isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.55 (d, J=7 Hz, 3H), 1.97 - 2.17 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.58 - 3.75 (m, 4H), 3.76 - 3.90 (m, 3H), 3.94 - 4.06 (m, 3H), 4.83 (t, J=5 Hz, 1H), 4.85 - 4.97 (m, 1H), 5.07 - 5.17 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.82 (s ancho, 1H), 8.58 (s ancho, 1H), 8.78 (s, 1H); MS (método B) m/z 428 [M+1]+; t=1.26 min - Ejemplo 153 (configuración absoluta desconocida)

Ejemplo 154: (S)-2-((2-ciclopropoxi-4-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)amino)-7-(1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo

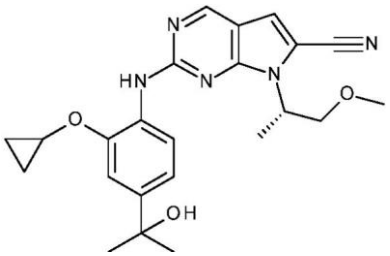


Etapa 1: Preparación de (S)-4-((6-ciano-7-(1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-ciclopropoxibenzoato de metilo



Siguiendo el procedimiento general del ejemplo 99, el (S)-7-(1-metoxipropan2-il)-2-(metilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (300 mg) (etapa 5 del ejemplo 87) y el 3-(ciclopropoxi)-4-formamido-benzoato de metilo (240 mg) (compuesto intermedio 34) dieron 415 mg de (S)-4-((6-ciano-7-(1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-ciclopropoxibenzoato de metilo. MS (método E) m/z 422 [M+1]+; t=1.16 min.

Etapa 2: Preparación de (S)-2-((2-ciclopropoxi-4-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)amino)-7-(1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo

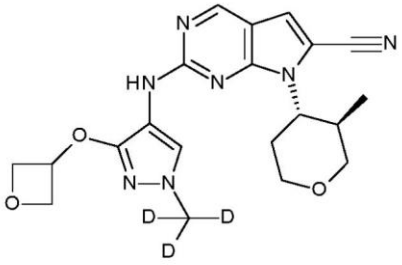


Se añadieron 1.64 ml (5 eq) de bromuro de metilmagnesio 3 M en éter dietílico a una solución de 415 mg (1 eq) de (S)-4-((6-ciano-7-(1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-ciclopropoxibenzoato de metilo en 25 ml de tetrahidrofurano a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente después se añadieron otros 3 eq de bromuro de metilmagnesio 3 M en éter dietílico a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron 3 veces otros 3 equivalentes de bromuro de metilmagnesio 3 M en éter

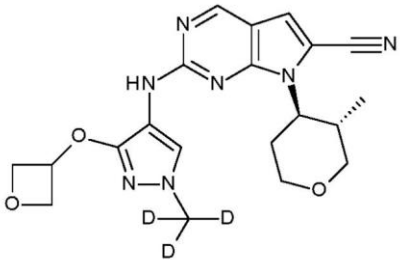
dietílico (17 eq total) (hasta completarse la reacción). La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro amónico y se extrajo 2 veces con 100 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con 50 ml de agua y 50 ml de salmuera, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en ciclohexano del 0 al 100% para dar 198 mg de (S)-2-((2-ciclopropoxi-4-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)amino)-7-(1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo - Ejemplo 154.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0.70 - 0.85 (m, 4H), 1.46 (s, 6H), 1.60 (d, J=7 Hz, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.70 (dd, J=10, 5 Hz, 1H), 3.87 - 3.97 (m, 1H), 4.01 (t, J=10 Hz, 1H), 4.85 - 4.97 (m, 1H), 4.97 (s, 1H), 7.06 (dd, J=9, 2 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.47 (d, J=2 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.10 (d, J=1 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H); MS (método B) m/z 413 [M+1]+; t=1.05 min.

Ejemplo 155 y Ejemplo 156: 2-((1-(Metil-d3)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4S)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((1-(metil-d3)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3S,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



y



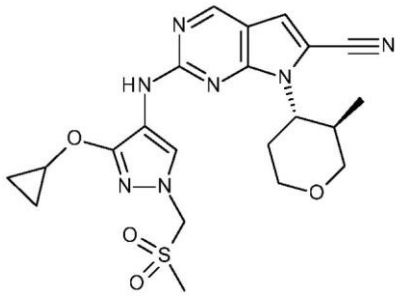
Siguiendo el procedimiento general del ejemplo 99, el 2-metilsulfonil-7-[3-metiltetrahidropiran-4-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (trans racémico) (230 mg) (etapa 4 de los ejemplos 83 y 84) y la N-(1-(metil-d3)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)formamida (143 mg) (compuesto intermedio 26) dieron 198 mg de una mezcla racémica de 2-((1-(metil-d3)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4S)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((1-(metil-d3)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3S,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (denominado en el presente documento 2-((1-(metil-d3)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(trans-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo).

La separación quiral llevada a cabo en 188 mg de la mezcla racémica dio 73 mg del isómero que eluye primero y 79 mg del isómero que eluye segundo (condiciones: columna Chiralpak IC, 20 µm, 350x76 mm; fase líquida: (heptano + TEA 0.1) 30/(alcohol etílico + TEA 0.1) 70; caudal: 400 ml/min).

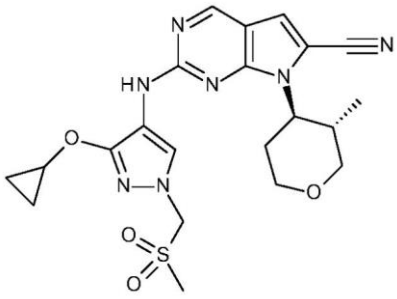
Pico 1 (1er isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0.56 (d, J=7 Hz, 3H), 1.85 (m, 1H), 2.68 (m, 2H), 3.08 - 3.20 (m, 1H), 3.46 - 3.59 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 4.01 - 4.10 (m, 1H), 4.18 - 4.38 (m, 1H), 4.48 - 4.68 (m, 2H), 4.71 - 4.92 (m, 2H), 5.32 (quin, J=6 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.81 (s ancho, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.90 (s ancho, 1H); MS (método B) m/z 413 [M+1]+; t=1.41 min - Ejemplo 155 (configuración absoluta desconocida)

Pico 2 (2º isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0.56 (d, J=7 Hz, 3H), 1.85 (dd ancho, J=12, 3 Hz, 1H), 2.68 (m, 2H), 3.08 - 3.20 (m, 1H), 3.46 - 3.59 (m, 1H), 3.96 (dd, J= 12, 5 Hz, 1H), 4.01 - 4.10 (m, 1H), 4.18 - 4.38 (m, 1H), 4.48 - 4.68 (m, 2H), 4.71 - 4.92 (m, 2H), 5.32 (quin, J=6 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.81 (s ancho, 1H), 8.83 (s ancho, 1H), 8.90 (s, 1H); MS (método B) m/z 413 [M+1]+; t=1.41 min - Ejemplo 156 (configuración absoluta desconocida)

Ejemplo 157, Ejemplo 158 y Ejemplo 159: 2-((3-Ciclopropoxi-1-((metilsulfonil)metil)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4S)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((3-ciclopropoxi-1-((metilsulfonil)metil)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3S,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



y



Siguiendo el procedimiento general del ejemplo 99, el 2-metilsulfonil-7-[3-metiltetrahidropiran-4-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (trans racémico) (125 mg) (etapa 4 de los ejemplos 83 y 84) y la N-(3-ciclopropoxi-1-((metilsulfonil)metil)-1H-pirazol-4-il)formamida (102 mg) (compuesto intermedio 16) dieron 51 mg de una mezcla racémica de 2-((3-ciclopropoxi-1-((metilsulfonil)metil)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4S)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((3-ciclopropoxi-1-((metilsulfonil)metil)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3S,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-

7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (denominado en el presente documento 2-((3-ciclopropoxi-1-((metilsulfonil)metil)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(trans-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo).

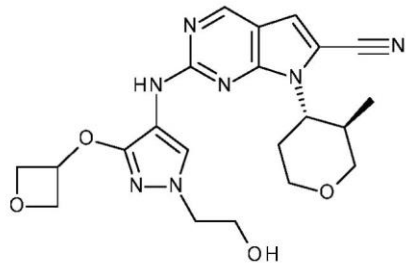
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0.54 (d, J=7 Hz, 3H), 0.63 - 0.82 (m, 4H), 1.82 (d ancho, J=9 Hz, 1H), 2.52 - 2.76 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.17 (t ancho, J=11 Hz, 1H), 3.54 (t ancho, J=12 Hz, 1H), 3.94 (dd, J=12, 4 Hz, 1H), 4.03 (dd, J=11, 4 Hz, 1H), 4.08 - 4.19 (m, 1H), 4.27 - 4.48 (m, 1H), 5.53 (s, 2H), 7.49 (s, 1H), 8.08 (s ancho, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.98 (s ancho, 1H); MS (método D) m/z 472 [M+1]+; t=1.14 min - Ejemplo 157.

La separación quiral llevada a cabo en 41 mg de la mezcla racémica dio 11 mg del isómero que eluye primero y 9 mg del isómero que eluye segundo (condiciones: columna i-Cellulose-5, 5 µm, 250x30 mm; fase líquida: alcohol etílico 100%; caudal: 40 ml/min).

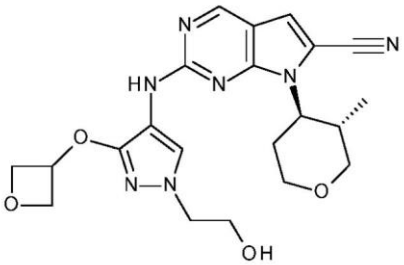
Pico 1 (1er isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 0.54 (d, J=7 Hz, 3H), 0.62 - 0.77 (m, 4H), 1.82 (dd ancho, J=12, 4 Hz, 1H), 2.51 - 2.74 (m parcialmente oculto, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.17 (t ancho, J=11 Hz, 1H), 3.54 (t ancho, J=12 Hz, 1H), 3.94 (dd, J=11, 4 Hz, 1H), 4.03 (dd ancho, J=11, 4 Hz, 1H), 4.08 - 4.17 (m, 1H), 4.25 - 4.50 (m, 1H), 5.53 (s, 2H), 7.49 (s, 1H), 8.08 (s ancho, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.87 - 9.04 (m, 1H); MS (método B) m/z 472 [M+1]+; t=1.51 min - Ejemplo 158 (configuración absoluta desconocida)

Pico 2 (2º isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0.54 (d, J=7 Hz, 3H), 0.62 - 0.77 (m, 4H), 1.82 (dd ancho, J=12, 4 Hz, 1H), 2.51 - 2.74 (m parcialmente oculto, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.17 (t ancho, J=11 Hz, 1H), 3.54 (t ancho, J=12 Hz, 1H), 3.94 (dd, J=11, 4 Hz, 1H), 4.03 (dd ancho, J=11, 4 Hz, 1H), 4.08 - 4.17 (m, 1H), 4.25 - 4.50 (m, 1H), 5.53 (s, 2H), 7.49 (s, 1H), 8.08 (s ancho, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.87 - 9.04 (m, 1H); MS (método B) m/z 472 [M+1]+; t=1.51 min - Ejemplo 159 (configuración absoluta desconocida)

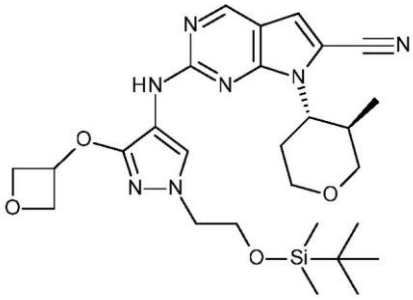
Ejemplo 160 y Ejemplo 161: 2-((1-(2-Hidroxietil)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4S)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((1-(2-hidroxietil)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3S,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



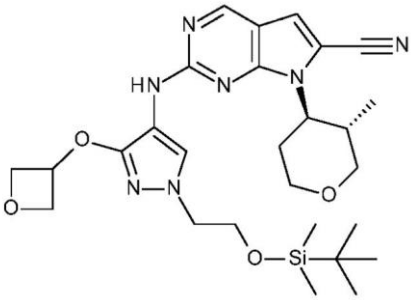
y



Etapa 1: Preparación de 2-((1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4S)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3S,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo

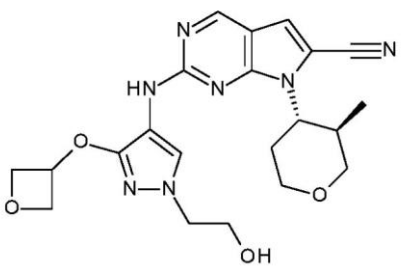


y

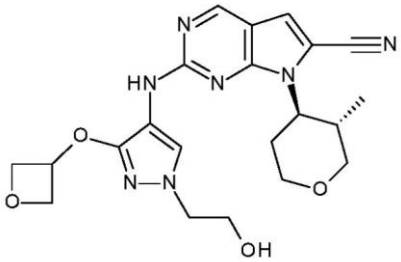


Siguiendo el procedimiento del ejemplo 151, etapa 1, el 2-metilsulfonil-7-[3-metiltetrahidropiran-4-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (trans racémico) (200 mg) (etapa 4 de los ejemplos 83 y 84) y la N-(1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)formamida (213 mg) (compuesto intermedio 60) dieron 266 mg de 2-((1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4S)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3S,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo. MS (método E) m/z 554 [M+1]+; t= 1.77 min.

Etapa 2: Preparación de 2-((1-(2-hidroxietil)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4S)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((1-(2-hidroxietil)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3S,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



y



Siguiendo el procedimiento del ejemplo 151 etapa 2, 266 mg de 2-((1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4S)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3S,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo dieron 188 mg de 2-((1-(2-hidroxietil)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4S)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo y 2-((1-(2-hidroxietil)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3S,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (denominado en el presente documento 2-((1-(2-hidroxietil)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(trans-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo).

La separación quiral llevada a cabo en 177 mg de la mezcla racémica dio 78 mg del isómero que eluye primero y 80 mg del isómero que eluye segundo (condiciones: columna Chiralpak AY, 20 µm, 250x100 mm; fase líquida: (heptano + TEA 0.1) 50/(alcohol etílico + TEA 0.1) 50; caudal: 400 ml/min).

Pico 1 (1er isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0.55 (d, J=7 Hz, 3H), 1.80 - 1.88 (m, 1H), 2.45 - 2.55 (m oculto, 1H), 2.60 - 2.74 (m oculto, 1H), 3.10 - 3.18 (m, 1H), 3.47 - 3.56 (m, 1H), 3.65 - 3.73 (m, 2H), 3.92 - 3.98 (m, 3H), 4.00 - 4.08 (m, 1H), 4.20 - 4.43 (m, 1H), 4.54 - 4.62 (m, 2H), 4.76 - 4.86 (m, 3H), 5.33 (quin, J=6 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.91 (s ancho, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.89 (s ancho, 1H); MS (método B) m/z 440 [M+1]+; t=1.29 min - Ejemplo 160 (configuración absoluta desconocida)

Pico 2 (2º isómero): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 0.55 (d, J=7 Hz, 3H), 1.80 - 1.88 (m, 1H), 2.45 - 2.55 (m oculto, 1H), 2.60 - 2.74 (m, 1H), 3.10 - 3.18 (m, 1H), 3.47 -

3.56 (m, 1H), 3.65 - 3.73 (m, 2H), 3.92 - 3.98 (m, 3H), 4.00 - 4.08 (m, 1H), 4.20 - 4.43 (m, 1H), 4.54 - 4.62 (m, 2H), 4.76 - 4.86 (m, 3H), 5.33 (quin, J=6 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.91 (s ancho, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.89 (s ancho, 1H); MS (método B) m/z 440 [M+1]+; t=1.29 min - Ejemplo 161 (configuración absoluta desconocida)

FARMACOLOGÍA

La potencia *in vitro* de los compuestos para inhibir la quinasa LRRK2 se puede determinar mediante los procedimientos que se detallan a continuación.

Ensayo de actividad de la quinasa LRRK2-G2019S:

Las mediciones de las actividades se hicieron usando un ensayo de actividad de la quinasa LRRK2-G2019S (humana) como se describe a continuación. La potencia de los compuestos se evaluó *in vitro* mediante la tecnología Lanthascreen® (ThermoFisher Scientific).

El ensayo biológico requiere la proteína LRRK2 G2019S de longitud completa marcada con DYKDDDDK, el sustrato peptídico fluorescente denominado LRRKtide o ERM (RLGRDKYKTLRQIRQ suministrado por PolyPeptide Group), el sustrato ATP y diferentes concentraciones de compuestos de ensayo. En un experimento típico, el tampón de ensayo de reacción contiene Tris 50 mM a pH 8.2, EGTA 1 mM, MgCI2 2.5 mM, Triton X100 al 0.05%, BSA al 0.15% y DTT 1 mM. La detección del ensayo se realiza usando anti-fosfo-LRRKtide marcado con terbio 1 nM (ThermoFisher Scientific) diluido en un tampón TR-FRET (ThermoFisher Scientific).

El procedimiento experimental se llevó a cabo con 384 pocillos Greiner de pequeño volumen®. El ensayo se inicia mediante una etapa de preincubación de la proteína mutante LRRK2 G2019S de longitud completa con tampón de ensayo de reacción y una serie de diluciones del compuesto de ensayo durante al menos 30 minutos a temperatura ambiente. La solución de trabajo de los compuestos se preparó en una microplaca Greiner separada.

La reacción de la quinasa se inició por adición de la mezcla de sustratos ATP/LRRKtide diluida en el tampón de ensayo de reacción. La mezcla de reacción se incubó durante al menos 10 minutos a temperatura ambiente (condiciones de velocidad iniciales). La reacción se detuvo por adición de anti-fosfo-LRRKtide marcado con terbio diluido en el tampón de detección suplementado con EDTA (ThermoFisher Scientific). Las placas se incuban durante al menos 30 minutos a temperatura ambiente y se leen en un lector de placas multimodo Envision™ (PerkinElmer) con LanthaScreen™. La relación

de emisión de TR-FRET 520:495 nm se calculó y se utilizó para determinar el valor de IC50 a partir de una curva de respuesta a la dosis ajustada a la ecuación logística de 4 parámetros. La actividad con respecto a la quinasa LRRK2 en este ensayo viene dada por la concentración que inhibe 50% de la actividad de LRRK2 (o IC50) en nM.

Ensayo de LRRK2 WT (ensayo A):

La actividad de quinasa de LRRK2 (humana) WT se evaluó de acuerdo con el mismo método descrito en el ensayo de actividad de la quinasa LRRK2-G2019 como se describe anteriormente, excepto que se usa LRRK2 de longitud completa de tipo natural marcada con DYDDDDK en lugar de LRRK2 G2019S de longitud completa marcada con DYKDDDDK, y se usa ATP 500 uM en el ensayo WT en lugar de ATP 1.1 mM.

Ensayo de LRRK2 WT (ensayo B):

LRRK2 (humano) se incuba con HEPES 50 mM a pH 8.0, EDTA 0.2 mM, Brij-35 al 0.01%, BSA al 1% (p/v), DTT 5 mM, RLGRDKYKTLRQIRQ 250 Mm, acetato de magnesio 10 mM y [8-33P]-ATP (actividad y concentración específicas según sea necesario).

La reacción se inicia por adición de la mezcla de Mg/ATP. Después de una incubación de 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detiene añadiendo ácido fosfórico a una concentración de 0.5%. Luego se aplican en mancha 10 µl de la reacción sobre un FilterMat P30 y se lavan cuatro veces durante 4 minutos en ácido fosfórico al 0.425% y una vez en metanol antes del secado y el recuento de centelleo.

Datos biológicos

La tabla (Tabla IV) a continuación muestra los valores de IC50 obtenidos como se describió anteriormente para los compuestos ejemplificados.

Tabla IV:

Compuesto / Ejemplo	Nombre	LRRK2 /G2019S IC50 (nM)	LRRK2 WT IC50 (nM)
1	2-[[3-(1-acetilazetidin-3-il)oxi-1-metil-pirazol-4-il]amino]-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	5	6
2	2-[[1-metil-3-[(3S,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]oxi-1H-pirazol-4-il]amino]-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 2-[[1-metil-3-[(3R,4S)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]oxi-1H-pirazol-4-il]amino]-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (1er isómero)	5	5
3	2-[[1-metil-3-[(3S,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]oxi-1H-pirazol-4-il]amino]-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 2-[[1-metil-3-[(3R,4S)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]oxi-1H-pirazol-4-il]amino]-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (2º isómero)	4	5
4	2-[[1-[(1R)-2,2-difluoro-1-metil-etil]-3-(oxetan-3-iloxi)pirazol-4-il]amino]-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 2-[[1-[(1S)-2,2-difluoro-1-metil-etil]-3-(oxetan-3-iloxi)pirazol-4-il]amino]-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (1er isómero)	1	1
5	2-[[1-[(1R)-2,2-difluoro-1-metil-etil]-3-(oxetan-3-iloxi)pirazol-4-il]amino]-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 2-[[1-[(1S)-2,2-difluoro-1-metil-etil]-3-(oxetan-3-iloxi)pirazol-4-il]amino]-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-	5	4

	carbonitrilo (2º isómero)		
6	2-((1-metil-3-(((2R,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 2-((1-metil-3-(((2S,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (1er isómero)	4	5
7	2-((1-metil-3-(((2R,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 2-((1-metil-3-(((2S,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (2º isómero)	2	2
8	2-[[1-Metil-3-(oxetan-3-iloxi)pirazol-4-il]amino]-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	4	6
9	2-[[1-[2-Hidroxi-1-metil-etil]-3-(oxetan-3-iloxi)pirazol-4-il]amino]-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	5	5
10	7-[(3R,4R)-4-Metiltetrahidrofuran-3-il]-2-[[1-(oxetan-3-il)-3-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]-2-[[1-(oxetan-3-il)-3-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (1er isómero)	1	1
11	7-[(3R,4R)-4-Metiltetrahidrofuran-3-il]-2-[[1-(oxetan-3-il)-3-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]-2-[[1-(oxetan-3-il)-3-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (2º	19	27

	isómero)		
12	2-[[3-[(3S,4S)-4-Metoxitetrahidrofuran-3-il]oxi-1-metil-pirazol-4-il]amino]-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 2-[[3-[(3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il]oxi-1-metil-pirazol-4-il]amino]-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (1er isómero)	6	8
13	2-[[3-[(3S,4S)-4-Metoxitetrahidrofuran-3-il]oxi-1-metil-pirazol-4-il]amino]-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 2-[[3-[(3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il]oxi-1-metil-pirazol-4-il]amino]-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (2º isómero)	9	13
14	2-[[1-(Metilsulfonilmetil)-3-(oxetan-3-iloxi)pirazol-4-il]amino]-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	2	2
15	2-((1-(Metil-d3)-3-(((2R,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 2-((1-(metil-d3)-3-(((2S,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (1er isómero)	7	7
16	2-((1-(Metil-d3)-3-(((2R,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 2-((1-(metil-d3)-3-(((2S,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (2º isómero)	3	4
17	2-((3-(((R)-1-Acetil-2,2-dimetilazetidin-3-il)oxi)-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-	3	3

	6-carbonitrilo o 2-((3-(((S)-1-acetil-2,2-dimetilazetidin-3-il)oxi)-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (1er isómero)		
18	2-((3-(((R)-1-Acetil-2,2-dimetilazetidin-3-il)oxi)-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 2-((3-(((S)-1-acetil-2,2-dimetilazetidin-3-il)oxi)-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (2º isómero)	2	2
19	2-((1-(Metil-d3)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	5	5
20	2-((4-(2-Hidroxipropan-2-il)-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	3	3
21	2-((1-Metil-3-(((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 2-((1-metil-3-(((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (1er isómero)	1	1
22	2-((1-Metil-3-(((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 2-((1-metil-3-(((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (2º isómero)	25	30
23	2-((1-(Metil-d3)-3-(((2R,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 2-((1-(metil-d3)-3-(((2S,3S)-2-	8	10

	metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (1er isómero)		
24	2-((1-(Metil-d3)-3-(((2R,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 2-((1-(metil-d3)-3-(((2S,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (2º isómero)	4	5
25	2-((3-Isopropoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	1	1
26	2-((3-Isopropoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	1	1
27	2-((1-(2-Cianopropan-2-il)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	1	1
28	2-((3-Ciclopropoxi-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	3	3
29	2-((1-(2-Cianopropan-2-il)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	1	1
30	2-((3-Ciclopropoxi-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	3	5
31	2-((3-Isopropoxi-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	2	2
32	2-((3-(2-Hidroxi-2-metilpropoxi)-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	7	7

33	2-((1-(Metoximetil)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	9	14
34	2-((1-(Metilsulfonil)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	5	7
35	2-((3-Ciclopropoxi-1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	6	4
36	2-((3-Ciclopropoxi-1-((metilsulfonil)metil)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	1	1
37	2-((1-Ciclopropil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	6	8
38	2-((1-Etil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	5	6
39	2-[[1-(Metoximetil)-3-[(trans)-2-metiloxetan-3-il]oxi-pirazol-4-il]amino]-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	8	10
40	2-[[1-Metil-3-[(2-oxaespiro[3.3]heptan-7-il)oxi]pirazol-4-il]amino]-7-[(3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	1	1
41	2-((2-Ciclopropoxi-4-((dimetilamino)metil)fenil)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	3	4
42	2-((3-Isopropoxi-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	2	1
43	2-((3-Ciclopropoxi-1-(1,1-difluoropropan-2-il)-1H-	1	2

	pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo		
44	2-((1-Metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3S,4S)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	191	196
45	2-((1-Metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3S,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4S)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (1er isómero)	35	46
46	2-((1-Metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3S,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4S)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (2º isómero)	413	489
47	2-((3-Isopropoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((cis)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	31	36
48	2-((1-((R)-1-Cianoetil)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3S,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 2-((1-((S)-1-cianoetil)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3S,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 2-((1-((R)-1-cianoetil)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4S)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 2-((1-((S)-1-cianoetil)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4S)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (1er isómero de la 1ª mezcla)	NE	256*
49	2-((1-((R)-1-Cianoetil)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3S,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-	NE	274*

	pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 2-((1-((S)-1-cianoetil)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3S,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 2-((1-((R)-1-cianoetil)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4S)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 2-((1-((S)-1-cianoetil)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4S)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (2º isómero de la 1ª mezcla)		
50	2-((1-((R)-1-Cianoetil)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3S,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 2-((1-((S)-1-cianoetil)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3S,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 2-((1-((R)-1-cianoetil)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4S)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 2-((1-((S)-1-cianoetil)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4S)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (1er isómero de la 2ª mezcla)	NE	7*
51	2-((1-((R)-1-Cianoetil)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3S,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 2-((1-((S)-1-cianoetil)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3S,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 2-((1-((R)-1-cianoetil)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4S)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 2-((1-((S)-1-cianoetil)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4S)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (2º isómero de la 2ª mezcla)	NE	5*

52	(R)-2-((1-Metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o ((S)-2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (1er isómero)	NE	26*
53	(R)-2-((1-Metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o ((S)-2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (2º isómero)	NE	266*
54	7-((3R,4R)-4-Metoxitetrahidrofuran-3-il)-2-((1-(oxetan-3-il)-3-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	27	61
55	2-((4-(2-Hidroxipropan-2-il)-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)amino)-7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	18	41
56	2-((1-((S)-1-Cianoetil)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 2-((1-((R)-1-cianoetil)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (1er isómero)	4	7
57	2-((1-((S)-1-Cianoetil)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 2-((1-((R)-1-cianoetil)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (2º isómero)	NE	27 *

58	2-((1-(1-Cianoetil)-3-ciclopropoxi-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	NE	15 *
59	2-((1-(2-Cianopropan-2-il)-3-ciclopropoxi-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	NE	31 *
60	2-((1-(2-Cianopropan-2-il)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	NE	42 *
61	2-((3-Ciclopropoxi-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	NE	133 *
62	2-((3-Isopropoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidina-6-carbonitrilo	NE	114 *
63	2-((3-Isopropoxi-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	NE	201 *
64	2-((3-Ciclopropoxi-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	NE	135 *
65	2-((3-(3,3-Difluorociclobutoxi)-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	NE	187 *
66	2-((3-((R)-sec-Butoxi)-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	NE	119 *
67	2-((3-((S)-sec-Butoxi)-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	NE	297 *
68	2-((2,2-Dimetil-3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-b]piridin-8-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	NE	> 1000 *
69	7-((3R,4R)-4-Metoxitetrahidrofuran-3-il)-2-(((R)-2-	NE	597 *

	metil-3,4-dihidro-2H-[1,4]dioxepino[2,3-b]piridin-9-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo		
70	7-((trans)-4-Metoxitetrahidrofuran-3-il)-2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	160	270
71	2-((4-(2-Hidroxipropan-2-il)-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)amino)-7-((trans)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	69	109
72	7-((cis)-4-Etiltetrahidrofuran-3-il)-2-((3-isopropoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	NE	83 *
73	7-((trans)-4-Etiltetrahidrofuran-3-il)-2-((3-isopropoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	NE	11 *
74	2-((1-(2-Cianopropan-2-il)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(oxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	14	20
75	2-((3-lsopropoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(oxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	NE	44 *
76	7-[(2S,3R)-2-Metiloxetan-3-il]-2-[[1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 7-[(2R,3S)-2-metiloxetan-3-il]-2-[[1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (1er isómero)	200	241
77	7-[(2S,3R)-2-Metiloxetan-3-il]-2-[[1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 7-[(2R,3S)-2-metiloxetan-3-il]-2-[[1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (2º isómero)	21	34
78	7-[(2R,3S)-2-Metiloxetan-3-il]-2-[(1-metil-3-propan-2-iloxipirazol-4-il)amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 7-[(2S,3R)-2-metiloxetan-3-il]-2-[(1-metil-3-propan-2-iloxipirazol-4-il)amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (1er isómero)	64	79

79	7-[(2R,3S)-2-Metiloxetan-3-il]-2-[(1-metil-3-propan-2-iloxipirazol-4-il)amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 7-[(2S,3R)-2-metiloxetan-3-il]-2-[(1-metil-3-propan-2-iloxipirazol-4-il)amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (2º isómero)	6	9
80	2-((1-Metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	NE	20 *
81	(R)-2-((1-Metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o (S)-2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (1er isómero)	NE	183 *
82	(R)-2-((1-Metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o (S)-2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (2º isómero)	NE	104 *
83	2-((1-Metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4S)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3S,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (1er isómero)	NE	134 *
84	2-((1-Metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4S)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3S,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (2º isómero)	NE	7 *
85	2-((1-Metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-	NE	41 *

	pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3S,4S)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (1er isómero)		
86	2-((1-Metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 2-((1-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3S,4S)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (2º isómero)	NE	435 *
87	7-[(1S)-2-Metoxi-1-metil-etil]-2-[[1-metil-3-[(2S,3R)-2-metiloxetan-3-il]oxi-pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 7-[(1S)-2-metoxi-1-metil-etil]-2-[[1-metil-3-[(2R,3S)-2-metiloxetan-3-il]oxi-pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (1er isómero)	5	8
88	7-[(1S)-2-Metoxi-1-metil-etil]-2-[[1-metil-3-[(2S,3R)-2-metiloxetan-3-il]oxi-pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 7-[(1S)-2-metoxi-1-metil-etil]-2-[[1-metil-3-[(2R,3S)-2-metiloxetan-3-il]oxi-pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (2º isómero)	12	20
89	7-[(1S)-2-metoxi-1-metil-etil]-2-[[3-[(2S,3R)-2-metiloxetan-3-il]oxi-1-(metil-d3)pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 7-[(1S)-2-metoxi-1-metil-etil]-2-[[3-[(2R,3S)-2-metiloxetan-3-il]oxi-1-(metil-d3)pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (1er isómero)	5	9
90	7-[(1S)-2-metoxi-1-metil-etil]-2-[[3-[(2S,3R)-2-metiloxetan-3-il]oxi-1-(metil-d3)pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 7-[(1S)-2-metoxi-1-metil-etil]-2-[[3-[(2R,3S)-2-metiloxetan-3-il]oxi-1-(metil-d3)pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (2º	8	16

	isómero)		
91	7-[(2S)-1-Metoxipropan-2-il]-2-[[3-(oxetan-3-iloxi)-1-(metil-d3)pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	7	13
92	2-[[3-(Ciclopropoxi)-1-(metoximetil)pirazol-4-il]amino]-7-[(1S)-2-metoxi-1-metil-etil]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	4	6
93	7-[(1S)-2-Metoxi-1-metil-etil]-2-[[1-(metilsulfonilmetil)-3-(oxetan-3-iloxi)pirazol-4-il]amino]pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	4	8
94	2-((1-Metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il-5-d)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	NE	7 *
95	(S)-2-((3-Ciclopropoxi-1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il-5-d)amino)-7-(1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	NE	16 *
96	2-((1-Metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il-5-d)amino)-7-((3S,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	NE	12 *
97	2-((1-Metil-3-((2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il-5-d)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	NE	12 *
98	2-((1-(Metil-d3)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il-5-d)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	NE	12 *
99	2-((3-(((R)-2,2-Dimetiloxetan-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 2-((3-(((S)-2,2-dimetiloxetan-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (1er isómero)	36	34
100	2-((3-(((R)-2,2-Dimetiloxetan-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 2-((3-	39	40

	(((S)-2,2-dimetiloxetan-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (2º isómero)		
101	7-((S)-1-Metoxipropan-2-il)-2-((1-(metil-d3)-3-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-2-((1-(metil-d3)-3-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (1er isómero)	34	40
102	7-((S)-1-Metoxipropan-2-il)-2-((1-(metil-d3)-3-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-2-((1-(metil-d3)-3-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (2º isómero)	41	39
103	(S)-2-((3-Ciclopropoxi-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	31	35
104	cis-2-((1-(4-Hidroxi-4-metilciclohexil)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	42	44
105	trans-2-((1-(4-Hidroxi-4-metilciclohexil)-3-isopropoxi-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	57	62
106	cis-2-((3-Ciclopropoxi-1-(4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	55	70
107	trans-2-((3-Ciclopropoxi-1-(4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	81	90
108	2-((3-(3-Hidroxi-2,2-dimetilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-	10	10

	1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo		
109	2-((3-(((S)-5,5-Dimetiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 2-((3-(((R)-5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (1er isómero)	38	26
110	2-((3-(((S)-5,5-Dimetiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 2-((3-(((R)-5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (2º isómero)	8	4
111	2-((1-(Metil-d3)-3-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 2-((1-(metil-d3)-3-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (1er isómero)	22	17
112	2-((1-(Metil-d3)-3-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 2-((1-(metil-d3)-3-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (2º isómero)	16	13
113	2-((3-Ciclopropoxi-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-	27	27

	pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo		
114	2-((3-(((3S,4S)-4-Hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 2-((3-(((3R,4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (1er isómero)	28	20
115	2-((3-(((3S,4S)-4-Hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 2-((3-(((3R,4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (2º isómero)	17	14
116	2-((3-(((3S,4S)-4-Hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 2-((3-(((3R,4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (1er isómero)	50	43
117	2-((3-(((3S,4S)-4-Hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 2-((3-(((3R,4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (2º isómero)	50	34
118	2-((3-(((S)-2,2-Dimetiloxetan-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-	29	14

	1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 2-((3-(((R)-2,2-dimetiloxetan-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (1er isómero)		
119	2-((3-(((S)-2,2-Dimetiloxetan-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 2-((3-(((R)-2,2-dimetiloxetan-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (2º isómero)	17	12
120	(S)-2-((3-((2,2-dimetiloxetan-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o (R)-2-((3-((2,2-dimetiloxetan-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (1er isómero)	179	173
121	(S)-2-((3-((2,2-dimetiloxetan-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o (R)-2-((3-((2,2-dimetiloxetan-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (2º isómero)	181	133
122	2-((3-Ciclopropoxi-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	222	153
123	2-((1-(Metil-d3)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	187	125
124	2-((1-(Metil-d3)-3-(((2S,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 2-((1-(metil-d3)-3-(((2R,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-	148	91

	pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (1er isómero)		
125	2-((1-(Metil-d3)-3-(((2S,3R)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 2-((1-(metil-d3)-3-(((2R,3S)-2-metiloxetan-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (2º isómero)	221	149
126	(R)-2-((3-Ciclopropoxi-1-(1-metoxipropan-2-il)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o (S)-2-((3-ciclopropoxi-1-(1-metoxipropan-2-il)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (1er isómero)	83	77
127	(R)-2-((3-Ciclopropoxi-1-(1-metoxipropan-2-il)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o (S)-2-((3-ciclopropoxi-1-(1-metoxipropan-2-il)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (2º isómero)	183	144
128	2-((1-(1-Metoxipropan-2-il)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	104	81
129	7-((S)-1-Metoxipropan-2-il)-2-((1-((S)-1-metoxipropan-2-il)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-2-((1-((R)-1-metoxipropan-2-il)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (1er isómero)	37	41
130	7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-2-((1-((S)-1-metoxipropan-2-il)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o	57	61

	7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-2-((1-((R)-1-metoxipropan-2-il)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (2º isómero)		
131	2-((3-((cis-4-Hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	404	507
132	2-((3-(cis-3-Hidroxi-2,2,4,4-tetrametilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 2-((3-(trans-3-hidroxi-2,2,4,4-tetrametilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (1er isómero)	32	36
133	2-((3-(cis-3-Hidroxi-2,2,4,4-tetrametilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 2-((3-(trans-3-hidroxi-2,2,4,4-tetrametilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (2º isómero)	14	13
134	2-((3-(3-Hidroxi-2,2-dimetilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (1er isómero)	5	3
135	2-((3-(3-Hidroxi-2,2-dimetilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (2º isómero)	39	43
136	2-((3-(((3S,4R)-4-Hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 2-((3-(((3R,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-	81	95

	pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (1er isómero)		
137	2-((3-(((3S,4R)-4-Hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 2-((3-(((3R,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (2º isómero)	223	237
138	(S)-2-((1-(2-Hidroxietil)-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	11	11
139	(S)-2-((1-(2-Hidroxietil)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	20	22
140	2-((3-((1S,2R)-2-Hidroxi-2-metilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 2-((3-((1R,2S)-2-hidroxi-2-metilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (1er isómero)	16	11
141	2-((3-((1S,2R)-2-Hidroxi-2-metilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 2-((3-((1R,2S)-2-hidroxi-2-metilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (2º isómero)	54	44
142	2-((3-(trans-2-Hidroxi-2-metilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	5	3
143	2-((3-((1S,2S)-2-Hidroxi-2-metilciclobutoxi)-1-(metil-	NE	NE

	d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 2-((3-((1R,2R)-2-hidroxi-2-metilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (1er isómero)		
144	2-((3-((1S,2S)-2-Hidroxi-2-metilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 2-((3-((1R,2R)-2-hidroxi-2-metilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4R)-4-metiltetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (2º isómero)	NE	NE
145	2-((3-(cis-2-Hidroxi-2-metilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	38	42
146	2-((3-((1S,2R)-2-Hidroxi-2-metilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 2-((3-((1R,2S)-2-hidroxi-2-metilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (1er isómero)	NE	NE
147	2-((3-((1S,2R)-2-Hidroxi-2-metilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 2-((3-((1R,2S)-2-hidroxi-2-metilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (2º isómero)	NE	NE
148	2-((3-(trans-2-Hidroxi-2-metilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	7	6
149	2-((3-((1S,2S)-2-Hidroxi-2-metilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-	NE	NE

	il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 2-((3-((1R,2R)-2-hidroxi-2-metilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (1er isómero)		
150	2-((3-((1S,2S)-2-Hidroxi-2-metilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 2-((3-((1R,2R)-2-hidroxi-2-metilciclobutoxi)-1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (2º isómero)	NE	NE
151	2-((1-(2-Hidroxietil)-3-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	27	31
152	2-((1-(2-Hidroxietil)-3-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 2-((1-(2-hidroxietil)-3-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (1er isómero)	NE	NE
153	2-((1-(2-Hidroxietil)-3-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 2-((1-(2-hidroxietil)-3-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((S)-1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (2º isómero)	NE	NE
154	(S)-2-((2-Ciclopropoxi-4-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)amino)-7-(1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	1	2
155	2-((1-(Metil-d3)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4S)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 2-((1-(metil-d3)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3S,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-	240	226

	pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (1er isómero)		
156	2-((1-(Metil-d3)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4S)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 2-((1-(metil-d3)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3S,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (2º isómero)	28	16
157	2-((3-Ciclopropoxi-1-((metilsulfonil)metil)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(trans-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	31	16
158	2-((3-Ciclopropoxi-1-((metilsulfonil)metil)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4S)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 2-((3-ciclopropoxi-1-((metilsulfonil)metil)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3S,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (1er isómero)	NE	NE
159	2-((3-Ciclopropoxi-1-((metilsulfonil)metil)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4S)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 2-((3-ciclopropoxi-1-((metilsulfonil)metil)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3S,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (2º isómero)	NE	NE
160	2-((1-(2-Hidroxietil)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4S)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 2-((1-(2-hidroxietil)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3S,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (1er isómero)	258	325
161	2-((1-(2-Hidroxietil)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((3R,4S)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo o 2-((1-(2-hidroxietil)-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazol-4-il)amino)-	14	7

	7-((3S,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (2º isómero)		

"*" datos obtenidos con el ensayo B.

"NE" no ensayado.

Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad neurodegenerativa seleccionada del grupo que consiste en enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, demencia con cuerpos de Lewy, demencia inducida por VIH, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Pick, parálisis supranuclear progresiva y demencia frontotemporal.

Según uno de sus aspectos, la descripción se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para tratar una enfermedad o trastorno relacionado con la quinasa LRRK2.

Según uno de sus aspectos, la descripción se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa seleccionada del grupo que consiste en enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, demencia con cuerpos de Lewy, demencia inducida por VIH, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Pick, parálisis supranuclear progresiva y demencia frontotemporal.

Según otro de sus aspectos, la presente descripción se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y, opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunos aspectos, una composición farmacéutica contiene una dosis eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y también opcionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En algunos aspectos, las composiciones farmacéuticas para administración oral o sublingual, el compuesto de fórmula (I) anterior, o sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden administrar en forma de administración unitaria, como una mezcla con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, a pacientes para el tratamiento de los trastornos o enfermedades anteriores.

A modo de ejemplo, una forma de administración unitaria de un compuesto según la descripción en forma de comprimido puede comprender los siguientes componentes:

Compuesto descrito en el presente documento 50,0 mg

Manitol	223,75 mg
Croscarmelosa sódica	6,0 mg
Almidón de maíz	15,0 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	2,25 mg
Estearato de magnesio	3,0 mg

Por vía oral, la dosis del principio activo administrada por día puede variar de 0,1 a 20 mg/kg, en una o más tomas posológicas.

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

Según otro de sus aspectos, la presente descripción también se refiere a un método para tratar una enfermedad neurodegenerativa seleccionada del grupo que consiste en enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, demencia con cuerpos de Lewy, demencia inducida por VIH, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Pick, parálisis supranuclear progresiva y demencia frontotemporal, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una dosis eficaz de un compuesto según la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.